СЪЮЗ НА УЧЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ - ПЛОВДИВ

Научни трудове на Съюза на учените Пловдив

Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина
том. XXIV

2020 г.
Пловдив

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

Научни трудове
на Съюза на Учените в България Пловдив

2020
Пловдив

СЪЮЗ НА УЧЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ – ПЛОВДИВ

Научни трудове на Съюза на учените в България – Пловдив

Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина

Том XXIV

2020

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.XXIV

2020

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, представени 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 в печатна и онлайн версия със самостоятелни ISSN индекси и са съответно:

Серия А. Обществени науки, изкуство и култура, ISSN 1311-9400 (Print); ISSN 2534-9368 (Online);

Серия Б. Естествени и хуманитарни науки, ISSN 1311-9192 (Print); ISSN 2534-9376 (Online);

Серия В. Техника и технологии, ISSN 1311-9419 (Print); ISSN 2534-9384 (Online);

Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина, ISSN 1311-9427 (Print); ISSN 2534-9392 (Online).

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, Paragraph, Line spacing single.

4. Шрифт – Times New Roman C (кирилик)

Тема на доклада, автори, месторабота – Size 12 Bold Abstract – Size 10, Bold

Текст на доклада и резюмето – Size 10, Normal.

5. Първа страница трябва 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 български език;

автори (име и фамилия – без титли и съкращения) – на български език; месторабота – на български 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 **Abstract (т. е. резюме)**, 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 е оригинално и непубликувано до момента теоретично изследване, да съдържа оригинални експериментални данни или нови интерпретации на съществуващи резултати.

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: доц. Владимир Андонов (отговорен редактор); проф. Мария Панчовска-Мочева; проф. Божидар Хаджиев; проф. Веселин Василев; проф. Димитър Димитраков; проф. Йордан Тодоров; проф. Лена Костадинова Георгиева; проф. Николай Панайотов; проф. Цанка Андреева; проф. Симеон Василев; доц. Атанас Арнаудов; доц. Красимира Чакърова; доц. Тодорка Димитрова;

EDITORIAL BOARD: Assoc. Prof. Vladimir Andonov (editor-in-chief); Prof. Maria Panchovska-Mocheva Prof. Bojidar Hadjiev; Prof. Veselin Vasilev; Prof. Dimitar Dimitrakov; Prof. Jordan Todorov; Prof. Lena Kostadinova-Georgieva; Prof. Nikolai Panayotov; Prof. Tzanka Andreeva; Prof. Simeon Vasolev; Assoc. Prof. Atanas Arnaudov; Assoc. Prof. Krassimira Chakarova; Assoc. Prof. Todorka Dimitrova;

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

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

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ИНТЕРСТИЦИАЛНАТА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ КАТО ОСНОВНО УСЛОЖНЕНИЕ НА РЕВМАТОИДНИЯ АРТРИТ

Ванина И. Божилова[1], Спас С. Радев[1], Станислава А. Алиманска[2], Стоилка К. Мандаджиева[3]
[1]Медицински факултет, [2] Пропедевтика на вътрешните болести, [3]Патофизиология

THE INTERSTITIAL LUNG DISEASE AS A MOST COMMON COMPLICATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Vanina Bozhilova, Spas Radev, Stanislava Alimanska, Stoilka Mandadzhieva
Medicine faculty, Internal medicine, Pathophysiology

Abstract

The interstitial lung disease(ILD) is a heterogeneous group of diffuse parenchymal lung disorders that characterise with inflammation and variable level of fibrosis. The peripheral airways and the blood vessels surrounding them can also be affected by ILD (ATS/ERS 2002). Rheumatoid arthritis (RA) is the most common form of autoimmune arthritis in adults and according to research ILD is amongst the most common complications affecting at least 10 % from patients. ILD is a common complication in a variety of other diseases amongst which Sjogren syndrome, inflammatory myositis, scleroderma, etc. In patients with RA the interstitial lung disease develops as an usual interstitial pneumonia which has a worse prognosis and an overlapping mechanism with idiopathic pulmonary fibrosis. A complex pulmonary function testing may contribute for early diagnosis and to highlight the link with the progression of RA and can serve as a basis for the development of therapeutic strategies that improve clinical outcomes in both conditions.

Key words: interstitial lung disease, rheumatoid arthritis, pulmonary function testing

Интерстициалната белодробна болест е хетерогенна група от паренхимни белодробни болести, характеризираща се с дифузно, паренхимно възпаление и фиброза (с различна степен на изразеност) на белодробната съединителна тъкан, главно в най-периферния и нежен интерстициум – този на алвеоларните стени. Често са засегнати и периферните въздухоносни пътища и съдовете около тях (ATS/ERS 2002).

Според редица проучвания интерстициалната белодробна болест е сред най-честите усложнения, както на ревматоидния артрит (Lake, 2014), така и на другите заболявания, засягащи съединителната тъкан. Ревматоидният артрит представлява най-честата

автоимунна форма на артрит при възрастни(Singh, 2015). Интерстициалната белодробна болест се явява усложнение на много други заболявания освен ревматоидния артрит, сред които са склеродермията, възпалителния миозит и болест на Сьогрен (Bodolay 2004, Steen 1994, Uffmann 2001). При всички тези пациенти се установява, че заболяването протича или като обикновена интерстицална пневмония или като неспецифична интерстициална пневмония. Освен това развитието на интерстициалната белодробна болест при всички тези заболявания се свърза и с много рискови фактори, ролята на които не е доказана на практика. Допълнително значение за развитието на интерстициалната белодробна болест като усложнение имат и редица медикаменти като метотрексата и биологичната терапия, използвани широко за лечение на ревматоидния артрит, особено сред пациенти с голяма давност на заболяването и силно изразена клинична симптоматика. Интерстициалната белодробна болест, свързана с ревматоидния артрит, се предполага, че влошава значително прогнозата на заболяването (Kim 2009). И докато при пациенти с други заболявания интерстициалната белодробна болест протича по механизна на неспецифична интерстициална пневмония, при ревматоидния артрит се установява, че интерстициалната белодробна болест превалиращо следва хода на обикновена интерстицална пневмония.

Патофизиологичният механизъм на протичане на интерстициалната белодорбна болест при ревматоидния артрит не е все още изяснен. Съществуващите прочувания по тази тема, които сочат, че най-вероятно става дума за действието на автоимунни комплекси. В същото време протичането на интерстициалната белодробна болест при пациетни с ревматоиден артрит се различава от това при пациенти с други заболявания като например склеродермия. Затова е важно е да се разграничи протичането на интерстициалната белодробна болест като обикновена интерстицална пневмония от неспецифична интерстициална пневмония. От една страна защото, обикновена интерстицална пневмония има по-лоша прогноза и липсва ефективна терапия; неспецифична интерстициална пневмония има значително по-добра прогноза.

От друга страна, заради установената връзка между давността на ревматоидния артрит и характера на интерстициалната белодробна болест. В проучване на Biederer et al., 2004 се сочи, че при пациентите с по-малка давност на ревматоидния артрит се проявяват основно белезите на неспецифичната интерстициална пневмония. А прогресивно при пациенти с по-дълго боледуване от ревматоиден артрит интерстициалната белодробна болест протича като обикновена интерстициална пневмония.

Основни рискови фактори (Assayag 2014, Saag 1997, Gochuico 2008), които се свързват с развитието на интерстициалната белодробна болест при ревматоидния артрит са:

- ✓ Тютюнопушене
- ✓ Мъжки пол
- ✓ Дългогодишен ревматоиден артрит
- ✓ Повишена активност на ревматоидния артрит
- ✓ Възраст над 60 години при идентифициране на ревматоидния артрит
- ✓ Лечение с метотрексат и някои други медикаменти

Търси се и генетична връзка между нивата на α1-антитрипсин (фактор, който е от значение и при ранното развитие на ХОББ, при млади хора под 40 години) и появата на интерстициалната белодробна болест. Проучвания сочат, че тютюнопушенето е сред водещите рискови фактори, спомагащи за развитието на интерстициалната белодробна болест, като се установява, че всички пациенти с неспецифична интерстициална пневмония-

форма на протичащата интерстициалната белодробна болест са непушачи, за разлика от пациентите с обикновена интерстицална пневмония-форма на интерстициалната белодробна болест при ревматоиден артрит, които са в основата си пушачи. Интерстициалната белодробна болест се проявява със следните симптоми:

- ✓ Диспнея;
- ✓ Кашлица;
- ✓ Инспираторни хрипове;
- ✓ Намален белодробен обем;
- ✓ Рестриктивни нарушения при функционално изследване на белите дробове;
- ✓ Намален къмплайнс на белите дробове;
- ✓ Нарушения в нормалния рентгенологичен образ на интерстициума;

Или най-общо при интерстициалната белодробна болест се наблюдава обширна фиброза и загуба на нормалната белодробна функция (Hussain 2010).

Редица медикаменти, използвани за лечение на ревматоидния артрит, са смятани първоначално като имащи сериозно увреждащо действие върху белите дробове и в този смисъл допринасящи за развитието на интерстициалната белодробна болест. Сред тях е и метотрексата, за който обаче проучвания показват, че медикамента води до влошаване на интерстициалната белодробна болест при малък процент от пациентите, което влошаване освен това има обратимост след прекратяване на терапията. Така метотрексата за разлика от други DMARDs (Disease – Modifying Antirheumatic Drugs) реално не довежда до влошаване на състоянието и прогнозата (Rojas-Serrano 2012). Оспорвано е мнението за действието на биологичната терапия. Проучвания в тази област не могат да дадат единно мнение поради действието на странични фактори, като възрастта на пациентите и предхождаща употреба на меторексат или други медикаменти.

При диагностицирането на интерстициалната белодробна болест у пациенти, страдащи от ревматоиден артрит, е важно да се обърне внимание в анамнезата на условията на работната среда (при работа в рискова среда: запрашена, работа с токсични вещества, инхалация на химични вещества и други, както и продължителността на трудовия стаж в такава рискова среда), на битовата среда (замърсяване от прах, дим, сажди, химични вещества, от горенето на био-горива за отопление и други, както и продължителността на излагане на такива вредни вещества), на медикацията (използването на метотрексат, инхибитори на TNF, Leflunomide, Azathioprine, както и на други DMARDs или на друга биологична терапия, както и давността на терапията/прилаганите дози), на тютюнопушенето (активен или пасивен пушач, ако е активен пушач колко пакето-години има), наличие на съпътстващи заболявания (особено на такива, при които може като усложнение да се развие интерстициална белодробна болест: склеродермия, болест на Сьогрен и др), на наличието на други автоимунни заболявания, свързани с производството в организма на авто-антитела.

В изследване на Shaw et al 2015 се установява, че от интерстициална белодробна болест страдат пациенти с ревматоиден артрит, които са над 50 години и много рядко по-млади пациенти. Симптомите от страна на дихателната система се появяват в първите пет години от началото на заболяването. Белодробните функционални тестове показват рестриктивен тип на нарушението, който може да бъде, а може и да не бъде придружен с хипоксемия и с нарушение в дифузионния капацитет на белите дробове при изследване с

въглероден монооксид (D_{LCO}) (Marigliano 2013). Нарушения както в дифузионния капацитет, така и във форсирания витален капацитет се счита, че значително влошават прогнозата на пациента. Единствено нарушението в D_{LCO} обаче има статистическа значимост за определяне тежестта на състоянието на болния. Биха могли да се докажат и обструктивни нарушения при пациенти, при които има засягане и на дихателните пътища под формата най-често на облитериращ бронхиолит.

Основавайки се на посочените данни от клинични проучвания, както и на разработките на Американското Торакално Общество (ATS) и Европейското Респираторно Общество (ERS) изясняването на връзката между ревматоидния артрит/системната склероза и интерстициалната белодробна болест е от особено значение за подобряване преживяемостта и качеството на живота, особено при пациенти с дългогодишен ревматоиден артрит.

1. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:277-304.
2. Lake F, Proudman S. Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach. Semin Respir Crit Care Med 2014; 35:222.
3. Singh et al. American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, 2015
4. Bodolay E, Szekanecz Z, Devenyi K, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD) Rheumatology (Oxford) 2005;44:656–661.
5. Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1994;37:1283–1289.
6. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, et al. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. J Thorac Imaging. 2001;16:282–289.
7. Kim EJ., Collard HR., King TE. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. The Relevance of Histopathologic and Radiographic Pattern. Chest. 2009; 136(5): 1397–1405.
8. Assayag D, Lubin M, Lee JS, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Respirology 2014; 19: 493–500.
9. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, et al. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. Ann Rheum Dis 1997; 56: 463–4690.
10. Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med. 2008;168:159–166
11. Hussain A.N. Chapter 15 – The Lung In: Robbins & Kotran pathologic basis pf disease, 8th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2010, pp.761-836
12. Rojas-Serrano J, González-Velásquez E, Mejía M, et al. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: evolution after treatment.Reumatol Clin 2012; 8: 68–71.
13. M. Shaw, B. F. Collins, L. A. Ho, et al. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. European Respiratory Review 2015; 24: 1-16
14. Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, et al. Lung involvement in connective tissue diseases: a comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2013; 12: 1076–1084.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

СЪРДЕЧНА МЕТАСТАЗА ОТ ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ – КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Милена Гулинац[1,2], Симеон Личев[6], Дориян Диков[1,3], Георги Иванов[1,2], Заприн Въжев[4], Илия Янев[4], Юлиан Ананиев[5]

1. Катедра по обща и клинична патология – Медицински Университет – Пловдив, България
2. Отделение по обща и клинична патология – УМБАЛ "Св.Георги" – Пловдив, България
3. Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Grand Hôpital de l'Est Francilien, France
4. Клиника по кардиохирургия – УМБАЛ "Св.Георги" – Пловдив, България
5. Катедра по обща и клинична патология - Медицински Факултет, Тракийски университет – Стара Загора, България
6. Медицински Университет, Пловдив – 6 курс студент по медицина, България

CARDIAC METASTASES OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA – A CASE REPORT

Milena Gulinac[1,2], Simeon Lichev[6], Dorian Dikov[1,3], Geogri Ivanov[1,2], Zaprin Vazhev[4], Ilija Janev[4], Julian Ananiev[5]

1. Department of General and Clinical Pathology - Medical University - Plovdiv, Bulgaria
2. Department of General and Clinical Pathology – University Hospital "St. George" - Plovdiv, Bulgaria
3. Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Grand Hôpital de l'Est Francilien, France
4. Department of Cardiac Surgery – University Hospital "St. George" - Plovdiv, Bulgaria
5. Department of General and Clinical Pathology - Medical Faculty, Trakia University – Stara Zagora, Bulgaria
6. Medical University Plovdiv, Bulgaria- 6th year medical student

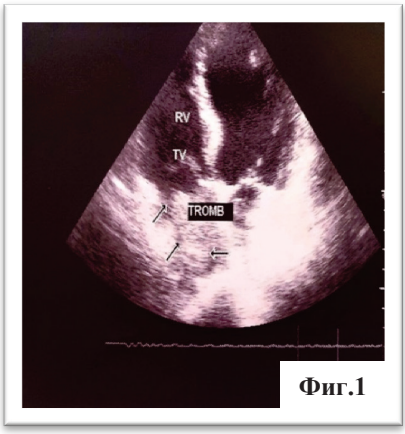
Abstract- Introduction- Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary tumor of the liver. Worldwide, the prevalence of HCC is estimated to be about 180 million people and the incidence continues to rise annually and it is considered to be the third leading cause of cancer death. Also, In Bulgaria HCC is one of the leading causes of cancer-related deaths. The most common extrahepatic metastatic sites are lung, abdominal lymph nodes and bone, while its cardiac metastasis is rare. Metastasis of HCC into the cardiac cavity is mostly caused by direct tumor invasion of inferior vena cava (IVC) with continuous extension into the right cardiac cavity. The incidence of metastatic HCC to the right atrium with extension via vena cava inferior was report to be less than 6%. Case report- A 63 year old male presented to University Hospital "St. George" Plovdiv with dyspnea, edema of the lower extremities, heart murmurs, ascites and hepatosplenomegaly. Patient has previous medical history of hypertension, cirrhosis and he was negative for the hepatitis B, AIDS and Syphilis. After histopathology and immunohistochemistry (IHC) examination of the lesion, we found that the tumor showed positive staining for GLYPICAN 3, HEP PAR1, CEA, AFP, CD34 and was negative for CK 5/6, TTF1,CD10, p63. The results of examination confirm diagnosis - cardiac metastasis moderately differentiated HCC.

Keywords: cardiac metastasis, hepatocellular carcinoma, immunohistochemistry

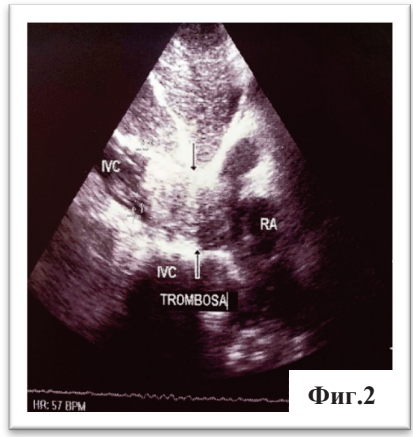
Въведение- Хепатоцелуларният карцином е най-честият първичен тумор на черния дроб (Tastekin et al, 2012). В световен мащаб броят диагностицирани случаи от хепатоцелуларен карцином се равнява на 180 милиона и броят им прогресивно нараства, с тенденция да се превърне в трета най-често срещана неоплазия (Matthew M Yeh et al.,2015; Chen D et al.,2018), а България е на едно от челните места в Европа. Най-широко разпространените хематогенни и лимфогенни метастази са в белите дробове, абдоминални лимфни възли и кости, докато директна инвазия в сърцето през vena cava inferior е под 6%, от тях само в 0.7% от случаите се установяват приживе и 3,5% след аутопсия (Tastekin E et al., 2012; Chen D et al.,2018; Takaya H et al., 2017; Siddiqui UM et al.,2013; Luo X et al., 2015; Kim BS et al.,2016).

Описание на клиничния случай- Касае се за 63- годишен мъж, който постъпва в Клиника по Кардиохирургия на УМБАЛ "Св. Георги" Пловдив със задух и умора от прогресиращ характер и ограничен функционален капацитет. При външен оглед се установяват отоци по краката, асцит и хепатоспленомегалия. Пациентът е с придружаващи заболявания: артериална хипертония, чернодробна цироза и варикозна болест. Изследванията за Хепатит Б, HIV и Сифилис са отрицателни.

ПКК и Биохимия: Тромбоцити 88, Хб 138, Еритроцити 4,52, Левкоцити 5,5, LDH 630 u/L, тотален билирубин 27,5µmol/L, АСАТ 101 и АЛАТ 46.



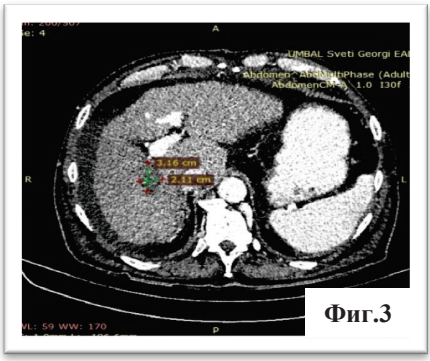
Фиг.1



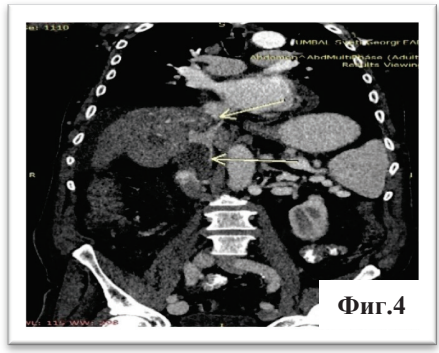
Фиг.2

Фигура 1 и 2: На ЕхоКГ се наблюдава дилатирана долна празна вена със солидна тромботична маса в нея, с резки нодуларни очертания и аксиални размери 43/25мм, пролабираща в дясното предсърдие и изпълваща предсърдието.

**Тази находка е повод за оперативна намеса с последащо гефрирно, хистоморфологично и имунохистохимично изследване.*

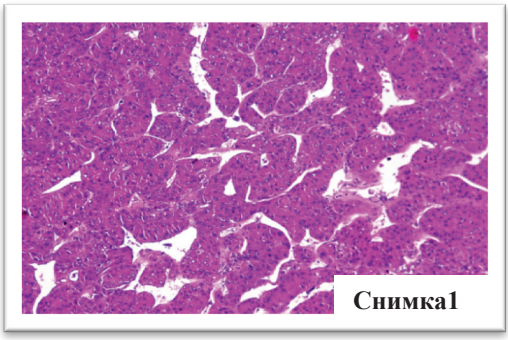


Фиг.3

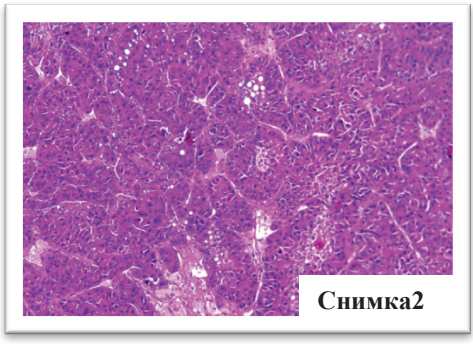

Фиг.4

Фигура 3 и 4: КТ на абдомена: Черен дроб с грубо-зърниста структура, налобени контури и туморна лезия с размери 32/21мм. Лезията ангажира частично стената и субтотално лумена на долна празна вена в субфреничните ѝ зони.

Хистологично и имунохистохимично изследване: По време на оперативната интервеция се извърши екстирпация на сиво-белезникава, трошлива туморна формация с размери 43/25мм. Морфологичната характеристика и имунохистохимичната констелация на туморната лезия с положителна експресия на GLYPICAN3, HEP PAR1, CEA, AFP, CD34 и отрицателната експресия на Ck34BE12, CK 5/6, CK7, CK20, TTF1, CD10 и p63 установяват че се касае за сърдечна метастаза от хепатоцелуларен карцином, и съответно отхвърля възможността да се касае за метастаза с първично огнище уротелен карцином, бъбречноклетъчен карцином, карцином от ГИТ и бял дроб и плоскоклетъчен карцином.

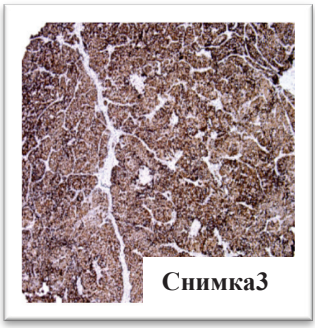


Снимка1

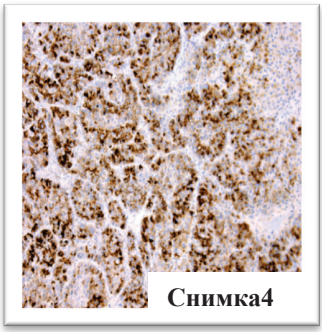


Снимка2

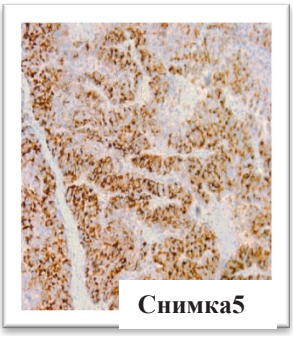
Снимка 1 и 2 - H&Ex100: Налице е туморна тъкан, представена от полигонални клетки с отчетлива цитоплазмена мембрана, обилно гранулирана и еозинофилна цитоплазма, хиперхромни ядра с изразен ядрен атипизъм, с проминиращи нуклеоли и трабекуларно устройство.



Снимка3

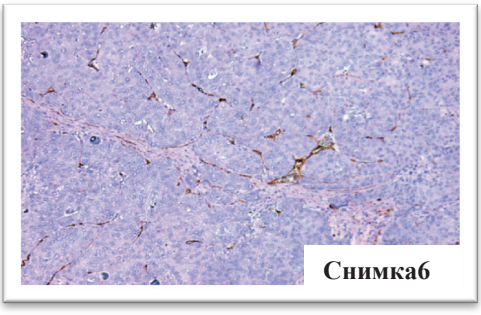


Снимка4

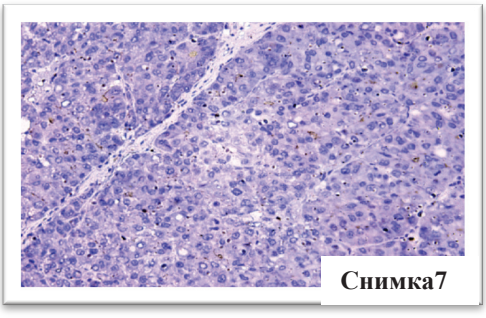


Снимка5

Снимка 3, 4, 5, 6 и 7 – Имунохистохимия х 100: туморната лезия даде силно положителна експресия за **Hep Par1** (гранулиран цитоплазмен сигнал) (Снимка3); за **Glypican3** (цитоплазмен и мембранен сигнал) (Снимка4); **CD34+** в почти всичките синусоидални пространства (Снимка6); **AFP+** (Снимка5) и фоклано положителен сигнал за **CEA** (Снимка7).



Снимка6



Снимка7

Въпреки приложената терапия, пациентът развива полиорганна недостатъчност и завършва с летален изход, 6 месеца след поставянето на диагнозата.

Заключение- Авансиралият хепатоцелуларен карцином е онкологично заболяване, характеризиращо се със специфичен ход на развитие, лоша прогноза, и средна преживяемост между 4 и 7 месеца и 1 до 4 месеца в случаите с инвазия в сърцето. Познавайки агресивния ход на развитието на този тумор, възможностите за лечение са много ограничени и неефективни. Именно това е причината хепатоцелуларният карцином да представява едно от най-големите предизвикателства пред Световната Здравна Организация.

Библиография-

1. Tastekin E, Usta U, Ege T, Kazindir G, Kutlu AK. Cardiac metastasis of hepatocellular carcinoma in a young non-cirrhotic patient, to the left ventricle. Ann Hepatol. 2012 May-Jun;11(3):392-4.

2. Luo X, Zhang B, Dong Sh., Zhang B, Chen X. Hepatocellular Carcinoma With Tumor Thrombus Occupying the Right Atrium and Portal Vein: A Case Report and Literature Review Medicine (Baltimore) 2015 Aug; 94(34): e1049. Published online 2015 Aug 28. doi: 10.1097/MD.0000000000001049 PMCID:PMC4602908

3. Takaya H, Kawaratani H, Seki K, Okura Y, Kitade M, Namisaki T, Sawai M, Sawada Y, Kubo T, Mitoro A, Yamao J, Yoshiji H. A Patient with Hepatocellular Carcinoma with Isolated Right Atrial Metastases. Intern Med. 2017 Oct 1; 56(19): 2589–2594. Published online 2017 Sep 6. doi: 10.2169/internalmedicine.8568-16 PMCID: PMC5658524

4. Kim BS, Shin ChY, Kwon US. Isolated metastasis of hepatocellular carcinoma in the right ventricle: A case report. Medicine (Baltimore) 2016 Dec; 95(51): e5544. Published online 2016 Dec 23. doi: 10.1097/MD.0000000000005544 PMCID:PMC5181814

5. Siddiqui UM, KhanM, Anderson T. Right Atrial Mass in a Patient With HIV and Hepatitis B: A Case Report. Cardiol Res. 2013 Oct; 4(4-5): 165–167. Published online 2013 Oct 15. doi: 10.4021/cr293w PMCID: PMC5358202

6. Matthew M Yeh, Raymond S Yeung, Smith Apisarnthanarax, Renuka Bhattacharya, Carlos Cuevas, William P Harris, Tony Lim Kiat Hon, Siddharth A Padia, James O Park, Kevin M Riggle, Sayed S Daoud. Multidisciplinary perspective of hepatocellular carcinoma: A Pacific Northwest experience. World J Hepatol. 2015 Jun 18; 7(11): 1460–1483. Published online 2015 Jun 18. doi: 10.4254/wjh.v7.i11.1460 PMCID: PMC4462686

7. Chen D, Li Z, Song Q, Qian L, Xie B, Zhu J. Clinicopathological features and differential diagnosis of hepatocellular carcinoma in extrahepatic metastases. Medicine (Baltimore) 2018 Dec; 97(50): e13356. Published online 2018 Dec 14. doi: 10.1097/MD.0000000000013356 PMCID: PMC6320094

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

АНАЛИЗ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТТА ОТ РИСКОВИ ФАКТОРИ НА РАБОТНАТА СРЕДА СРЕД ПРЕМИНАЛИТЕ ПО ПРОЕКТИ ЗА СТАЦИОНАРНА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТИ

Светлан Дерменджиев [1,2], Владимир Божилов [1]
1 Секция по професионални заболявания и токсикология, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив
2 Отделение по професионални болести с дейност по клинична алергология, Университетска многопрофилна болница за активно лечение „Свети Георги“ ЕАД, гр. Пловдив

ANALYSIS OF THE WORKING ENVIRONMENT RISK FACTOR ASSOCIATED MORBIDITY OF PATIENTS PARTICIPATING IN PROJECTS FOR HOSPITAL BASED DIAGNOSE WORK UP AND TREATMENT

Svetlan Dermendzhiev[1,2], Vladimir Bozhilov[1]
1Section of Professional diseases and Toxicology, Second Internal medicine Department,Medical Faculty, Medical University-Plovdiv
2Professional diseases and Clinical allergology ward, University Hospital St.George, Plovdiv

Abstract
The aim of the following publication is to analyze the data of inpatients of different nosological units included in the Working Conditions Fund Projects in two consecutive years .We have used data from the monthly and the final analytical reports for the procedures completed by nosological units in the Occupational Diseases Ward of UMHAT St.George –Plovdiv, that have been presented to the management of the Working Conditions Fund and the Hospital Director in 2017 and 2018. The results of the included inpatients show variability by specific nosological groups in regard to the incidence and the type of the expert medical assessment. The actions taken according to the inpatient program plans as contracted by the WCF have contributed to the improvement of the clinical efficacy of the diagnostic and therapeutic procedures in patients with confirmed or suspected occupational etiology of their diseases. Those have also facilitated the dynamic clinical and paraclinical monitoring of patients professionally exposed to working environment health hazards.

Резюме Целта на настоящата публикация е да анализира данните за включените по различни нозологични групи пациенти преминали по програмите на ФУД в две последователни години. Използвани са данните от ежемесечните и окончателния общ доклад-анализ за извършените в Отделението по професионални болести към УМБАЛ

„Свети.Георги“ ЕАД-Пловдив диагностични процедури по съответните нозологични единици до управителя на Фонд „Условия на труд“ и изпълнителния директор на УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД, гр. Пловдив за 2017 и 2018г. Резултатите от обследваните пациенти по групи нозологични единици показват вариабилност по отношение на честотата и вида на трудово-експертната оценка. Извършените мероприятия от стационарните програми по силата на сключените с ФУТ договори съдействат за повишаване медицинската ефективност на диагностично-лечебните дейности при пациенти с призната или подозирана професионална етиология на заболяванията. Същите дават възможност за динамичен клиничен и параклиничен мониторинг при професионално експонирани на вредности от работната среда пациенти.

Целта на настоящата публикация е от една страна да анализира данните за преминалите пациенти в две последователни години на основата на 8 проучени групи от нозологични единици, а от друга, да сравни спектъра на взетите мерки за терапия и превенция на професионалните заболявания за периода на изпълнение на проектите

Материал и методи Използвани са данните от ежемесечните и окончателния общ доклад-анализ за извършените в Отделението по професионални болести към УМБАЛ „Свети.Георги“ ЕАД-Пловдив диагностични процедури по съответните нозологични единици до управителя на Фонд „Условия на труд“ и изпълнителния директор на УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД, гр. Пловдив за 2017 и 2018г. Доклад-анализът е изготвен на база обобщените в ежемесечни отчети индивидуални финансови такива за всеки преминал пациент, съгласно приложение № 3а към чл.9, ал. 3 от Наредба № 8 от 26.11.2007 г. за условията и реда за финансиране на диагностиката на професионалните болести от фонд "Условия на труд“.

Резултати През 2018г. периодът на сключения с фонда договор е по-голям, което е позволило обслужването на повече пациенти. Установява се съществена разлика по показателя себестойност на извършените диагностични процедури, която възлиза на средно 601.00 лв. за пациент през 2017 спрямо 390.00 лв. на пациент за 2018 година. Значително увеличение се наблюдава в дела на пациентите с потвърдена професионална етиология на заболяванията, които следва да бъдат преосвидетелствани от ТЕЛК. За сметка на това двойно намалява броят на лицата при които стадият на заболяването е прецизиран от лекарите специалисти в отделението.
През 2018г. е нараснал броят на пациентите с подозирана професионална етиология на увреждания, което налага тяхното динамично клинично проследяване и доуточняване. Намалял е делът на лицата при които професионална етиология на диагностицираните заболявания към момента не се е обсъждала, но същите са подлежали на динамична клинична и параклинична преоценка, предвид продължаващото действие на рискови за здравето им фактори от работната среда.

Дискусия Анализирани са резултатите от утвърдените и извършени по силата на сключените договори за 2017 и 2018г. между фонд „Условия на труд“ и УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив в стационарни условия диагностични дейности. Същите са предварително подадени като проектни предложения по официално обявената от фонда процедура за кандидатстване. Резултатите от обследваните пациенти по групи нозологични

единици показват вариабилност по отношение на честотата и вида на трудово-експертната оценка.

Изводи Извършените мероприятия от стационарните програми по силата на сключените с ФУТ договори съдействат за повишаване медицинската ефективност на диагностично-лечебните дейности при пациенти с призната или подозирана професионална етиология на заболяванията. Същите дават възможност за динамичен клиничен и параклиничен мониторинг при професионално експонирани на вредности от работната среда пациенти.

Ключови думи професионални болести, фонд „Условия на труд“, диагностични процедури, стационарни програми

Въведение

Съгласно нормативна уредба професионалната болест с дефинира като настъпила изключително или предимно под въздействието на вредните фактори на работната среда или на трудовия процес върху организма и е включена в списъка на професионалните болести (1-3). Фонд "Условия на труд" е юридическо лице към министъра на труда и социалната политика, създаден със Закона за здравословни и безопасни условия на труд, финансиращ дейности и мероприятия за подобряване условията на труд. Сред основните дейности на Фонда е осигуряване на средства за обучение по условия на труд и безопасност и здраве при работа в предприятията, съфинансиране на проекти, насочени към решаване на конкретни проблеми за подобряване условията на труд и финансиране на проекти за диагностика на професионалните болести. Основната нормативна база обвързана с дейността на фонда е Наредба № 8 от 26.11.2007 г. за условията и реда за финансиране на диагностиката на професионалните болести от фонд "Условия на труд“ (5). На базата на ежегодно обявявани процедури УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив кандидатства с проекти за стационарна диагностика и лечение на професионално експонирани на рискови за здравето фактори от работната среда пациенти. След разглеждане и одобряване на проектните предложения, управителният съвет на фонда сключва договори с ЛЗБП разполагащи с клинични структури по професионални болести (6,7).

Материали и методи

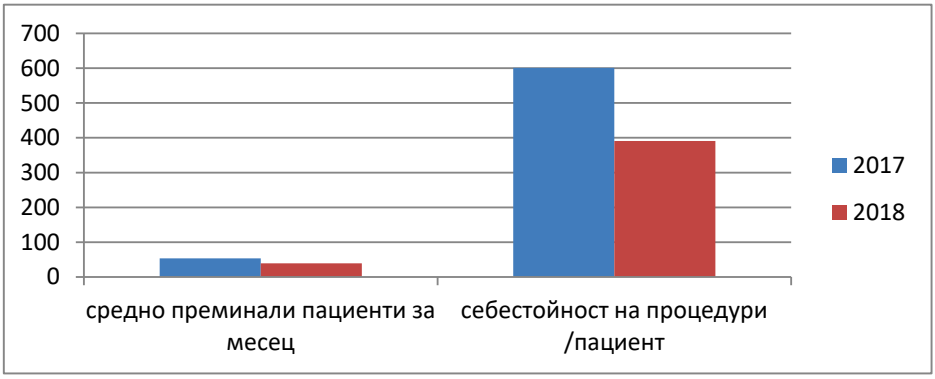
Основен изпълнител на дейностите по сключените с фонда договори е отделението по професионални болести. То е сертифицирано от министерството на здравеопазването за извършване на диагностично-лечебни дейности по медицинската специалност „професионални болести“ и е основен изпълнител на диагностичните процедури от стационарните програми по договорите с фонда.
Източник на информация е историята на заболяването на всеки пациент с приложените към нея пълен набор от клинични и параклинични изследвания, предвидени за съответната нозологична единица в проектното предложение и задължителни за изпълнение от момента на влизане в сила на подписания от двете страни договор. Индикации за хоспитализация при всеки пациент са диагностика, лечение и експертна оценка на здравословни проблеми от експозиция на фактори свързани с упражняваната професия (3-5).
Използвани са данните от ежемесечните и окончателния общ доклад-анализ за извършените

в Отделението по професионални болести към УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив диагностични процедури по съответните нозологични единици до управителя на фонд „Условия на труд“ и изпълнителния директор на УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД, гр. Пловдив за 2017 и 2018г. (8,9). Доклад-анализът е изготвен на база обобщените в ежемесечни отчети индивидуални финансови такива за всеки преминал пациент, съгласно приложение № 3а към чл.9, ал. 3 от Наредба № 8 от 26.11.2007 г. за условията и реда за финансиране на диагностиката на професионалните болести от фонд "Условия на труд.

Резултати и обсъждане

Таблица 1

Сравнителна характеристика на преминалите пациенти спрямо периода на стационарните програми и себестойността на извършените диагностични процедури

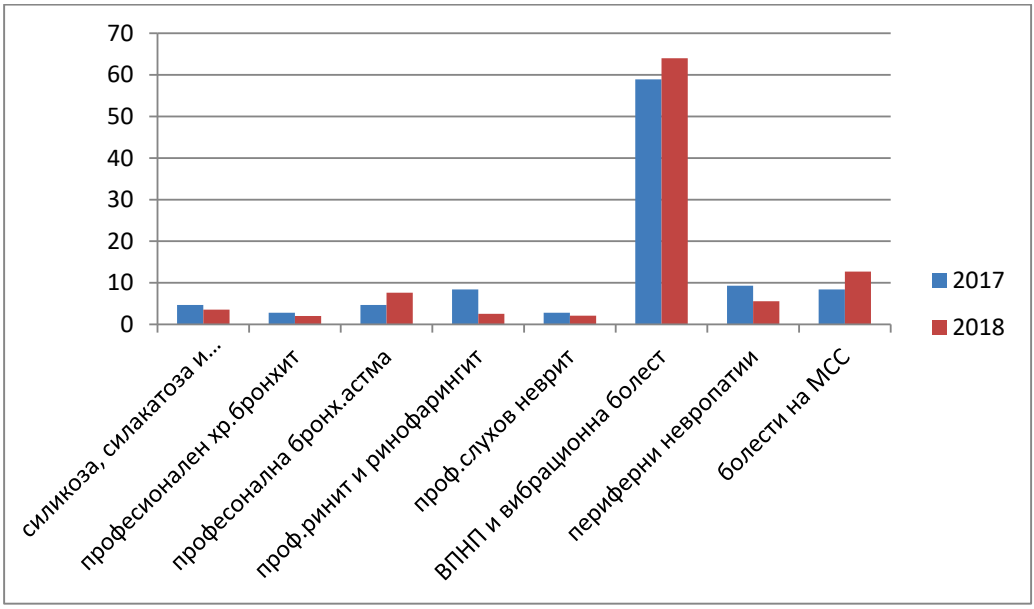


От онагледените на таблица 1 резултати прави впечатление, че периодът на действие на стационарната програма за 2018г. е малко над 2 пъти по-продължителен от този през 2017г, съответно 5 спрямо 2 месеца. По-голям е и броят на преминалите пациенти, съответно 197 през 2018 спрямо 107 през 2017 година. Налице е съществена разлика по показателя себестойност на извършените диагностични процедури, която възлиза на средно 601.00 лв. за пациент през 2017 спрямо 390.00 лв. на пациент за 2018 година.

Обяснение за разликата в себестойността на осъществените диагностични процедури следва да се търси в наложените от УС на ФУТ условия за сключване на договора през 2018г. и произтичащата от това редукция в ценоразписа на определени диагностични процедури.

Таблица 2

Структура на заболеваемостта от експозиция на рискови за здравето фактори от работната среда



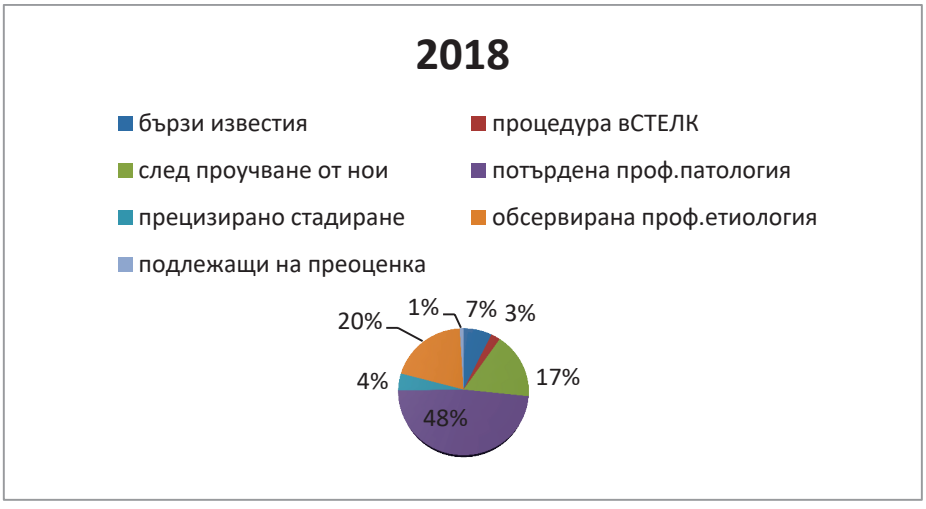
Онагледените на таблица 2 резултати дават възможност да се направи сравнителен анализ на преминалите пациенти с професионални заболявания по нозологични единици през двете обследвани години. При анализа на получените резултати впечатляват следните резултати :

1.За диагностична група „Диагностика на професионални увреждания на автономната нервна система (вегетативна полиневропатия на горни крайници) или вибрационна болест“ се наблюдава очакваната при 2 пъти повече обхванати болни 2 пъти по-висока болестност или 63 спрямо 126 болни за двете последователни години в абсолютни стойности, но сходни като общ дял от всички болни
2.За диагностична група „Диагностика на професионална бронхиална астма и диагностика на професионални болести на мускулно скелетната система“, новооткритите болни са статистически значимо повече през 2018 в сравнение с 2017 година.
3.При останалите 5 обследвани групи нозологични единици - „Силикоза, силикатоза и усложненията им“,“ Професионален хроничен бронхит“, „Професионален ринит и ринофарингит“ ,“Професионален слухов неврит“ и ,Професионални периферни невропатии“ заболеваемостта е сходна в абсолютни стойности, но съотнесена към по-големия брой обхванати пациенти в действителност значително намалява.
На секторни диаграми 1 и 2 е представена структурата на резултатите в зависимост от

предприетите мерки след диагностициране или потвърждаване на професионално заболяване. Структурата на мероприятията е изготвена в съответствие с нормативната уредба по администриране на професионалните болести в Република България (2,3). За сравнително еднакъв процент от новодиагностицираните болни директно от отделението, или чрез личните лекари са изпратени бързи известия до ТП на НОИ за стартиране на процедура за проучване на професионално заболяване в съответствие с нормативната уредба по администриране на професионалните болести в България. Също така еднакъв малък процент пациенти са били вече в процедура за предстоящо освидетелстване в СТЕЛК по ПЗ.

При 17 спрямо 14% от болните през 2018г. професионалната етиология на заболяването може да се обсъжда след проучване от НОИ. Значително увеличение от 7% се наблюдава в дела на пациентите с потвърдена професионална етиология на заболяванията, които следва да бъдат преосвидетелствани от ТЕЛК, за сметка на което двойно намаляват тези, при които стадия на заболяването е прецизиран от лекарите специалисти в отделението. Подозирана професионална етиология, която налага динамично клинично проследяване и доуточняване е диагностицирана при 17 през 2017г. и съответно при 20% от обследваните през 2018г. пациенти.

Интересна е последната група пациенти – тези, при които професионална етиология на диагностицираните заболявания към момента не се е обсъждала, но същите са подлежали на динамична клинична и параклинична преоценка, предвид продължаващото действие на рискови за здравето им фактори от работната среда. Тези пациенти намаляват като дял от 13 на 1% от обследвания контингент.



Диаграма 1

Диаграма 2

Изводи

1.Извършените мероприятия от стационарните програми по силата на сключените с ФУТ договори съдействат за повишаване медицинската ефективност на диагностично-лечебните дейности при пациенти с призната или подозирана професионална етиология на заболяванията. Това е от особено значение за клинични структури които не могат да изпълняват самостоятелно клинични пътеки за диагностика и лечение на професионални болести финансирани от бюджета на НЗОК.
2. Повишава се и достъпът до специализирани медицински услуги по професионални болести на нуждаещите се от тях лица
3. Същите дават възможност за динамичен клиничен и параклиничен мониторинг при професионално експонирани на вредности от работната среда пациенти.

Използвани съкращения

ЛЗБП – лечебни заведения за болнична помощНЗОК – Национална здравноосигурителна каса

СТЕЛК по ПЗ – специализирана териториална експертна лекарска комисия по професионални заболявания

ТП на НОИ – Териториално поделение на Националния осигурителен институт

ФУТ – Фонд „Условия на труд“

УМБАЛ – Университетска многопрофилна болница за активно лечение

УС – управителен съвет

Книгопис

1.Костова В, Петкова В. Професионални болести. 2-ро изд. София: Изд. Рал-Колобър; 2007.
2.Министерството на труда и социалната политика. Списък на професионалните болести - ПМС № 175/16.07.2008 г (обн., ДВ, бр. 66 от 25.07.2008г.).<https://www.ciela.net/svobodna-zona-darjaven-vestnik/document/-1086045182/issue/793 > (ползван 15.10.2019).
3.Наредба за реда за съобщаване, регистриране, потвърждаване, обжалване и отчитане на професионалните болести.Приета с ПМС № 168 от 11.07.2008 г., обн., ДВ, бр. 65 от 22.07.2008 г., в сила от 22.07.2008 г., изм., бр. 5 от 14.01.2011 г., в сила от 14.01.2011 г., бр. 23 от 14.03.2014 г., бр. 18 от 10.03.2015 г., в сила от 1.01.2015 г.
4.Наредба за медицинската експертиза, в сила от 27.06.2017 г. Приета с ПМС No 120 от 23.06.2017 г.Обн. ДВ. бр.51 от 27 Юни 2017г., изм. ДВ. бр.62 от 27 Юли 2018г., изм. идоп. ДВ. бр.64 от 3 Август 2018г., изм. и доп. ДВ. бр.46 от 11 Юни 2019г.
5. Наредба № 8 от 27.11.2007г. за условията и реда за финансиране на диагностиката на професионалните болести от фонд „Условия на труд”
6. Договор № РД- 13-25/ 25.08.2017 г. между Фонд „Условия на труд” към Министерство на труда и социалната политика и УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД – Пловдив
7. Договор № РД- 13-26/ 23.05.2018 г.между Фонд „Условия на труд” към Министерство на труда и социалната политика и УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД – Пловдив
8. Доклад- анализ за резултатите от осъществените диагностично - лечебни дейности за 2017г., в съответствие с изпълнение на договор РД- 13-25/ 25.08.2017 г. между Фонд „Условия на труд” и УМБАЛ„Свети Георги” ЕАД - гр. Пловдив / изх. № 424/16.11.2017г./
9. Доклад- анализ за резултатите от осъществените диагностично - лечебни дейности за 2018г., в съответствие с изпълнение на договор РД- 13-26/ 23.05.2018 г. между Фонд „Условия на труд” и УМБАЛ„Свети Георги” ЕАД - гр. Пловдив / изх. № 401/12.11.2018г./

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

АНАЛИЗ НА КОРЕЛАЦИЯТА МЕЖДУ ДНК ПОЛИМОРФИЗМА R506Q В ГЕНА ЗА ФАКТОР V LEIDEN И МИКРОАЛБУМИНУРИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 И ДИАБЕТНА НЕФРОПАТИЯ.

Димитър Николов[1], Александър Линев[2]
1. Медицински университет Пловдив - Втора Катедра Вътрешни Болести, Отделение по Нефрология УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив.
2. МУ - Пловдив – Отделение по Медицинска Генетика УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив

ANALYSIS OF CORRELATION BETWEEN DNA POLYMORPHISM R506Q IN THE LEIDEN FACTOR GENE AND MICRO ALBUMINURIA IN PATIENTS WITH DIABETES TYPE 2 AND DIABETIC NEPHROPATHY.

Dimitar Nikolov[1], A.Linev[2]
1. Medical University Plovdiv - Second Department Internal Diseases, Department of Nephrology UMHAT "St. Georgi "Plovdiv.
2. Medical University - Plovdiv - Department of Medical Genetics UMHAT "St. Georgi "Plovdiv

Abstract. Studies on the effect of the FVL mutation on diabetic nephropathy reveal that the presence of the FVL mutation decreases albuminuria in experimental mice with diabetic nephropathy, as well as in patients with type 1 and type 2 diabetes. Found that low but prolonged activation of coagulation alleviates glucose-induced apoptosis of podocytes, a protective effect of factor V Leiden in diabetic nephropathy.

Aim of the study: Analysis of the correlation of the R506Q polymorphism in the Factor V Leiden gene and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy.

Material: 1. Object of observation - diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes.

2. Monitoring Units: 2.1 First group of 67 patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy with CKD I-II grade (serum creatinine 96.22 ± 18.61 μmol / l, creatinine clearance according to MDRD 103.26 ± 16.12 ml / min.), 2.2 Second group 38 healthy subjects as controls (clinical, laboratory and instrumental data on diabetes mellitus, primary kidney disease and other chronic or acute illnesses are missing).

Methods: All patients underwent a real-time PCR reaction on a Montania 4896 apparatus (Anatolia Geneworks).

Conclusions: 1 The R506Q polymorphism in the factor V Leiden gene (G1691A) in patients with 3D and diabetic nephropathy is associated with microalbuminuria. 2. The presence of an A allele in the factor V Leiden gene determines the tendency for lower urinary albumin excretion.

Key words: The R506Q polymorphism in the factor V Leiden gene (G1691A), microalbuminuria, diabetic nephropathy.

Фактор V (FV) е протеин, участващ в съсирването на кръвта. Той няма ензимна функция, а служи само като кофактор. Активира се от тромбин, при което се разцепва на две вериги, тежка и лека. Фактор Va действа като кофактор в протромбиновия комплекс, в който с фактор Xa превръща протромбин в тромбин. Фактор Va се разгражда от активиран протеин C, един от основните физиологични инхибитори на коагулацията. Недостигът на фактор V води до условия на кървене, с изключение на някои мутации (главно фактор V Leiden), които причиняват склонност към тромбоза.

Фактор V Leiden мутация

Генът на фактор V е разположен в първа хромозома (1q23). Мутацията на фактор V Leiden (FVL мутация) е молекулен дефект известен като Фактор V Leiden - полиморфизъм R506Q, водещ до повишена съсирваемост на кръвта. Полиморфизмът R506Q в гена за Фактор V Leiden представлява нуклеотидна замяна на гуанин с аденин в позиция 1691 (G1691A) на гена за фактор V, което води до аминокиселинна замяна на аргинин с глутамин в позиция 506 (R506Q) в белтъчната молекула на фактор V. Мутацията на фактор V Leiden се унаследява автозомно – доминантно. Клинична значимост: GG- генотип – норма. Патологичният A-аллел (GA, хеперозигот AA — хомозигот) води до повишена съсирваемост. FVL мутацията води до резистентност на молекулата на фактор V към протеолитично срязване от активирания протеин C и следователно Leiden мутацията води до намалено ниво на деградация на фактор V и съответно до увеличено образуване на тромбин.

В Европа около 5% от населението са хетерозиготни носители на FVL мутация и само 0.05-0.5% са хомозиготи. При хората от неевропейски произход мутацията е още по-рядка. Мутацията в някои по-малки популации може също да бъде много по-честа, както при 12% от шведите и населението на Кипър.

Hongjie Wang , Thati Madhusudhan et al. изследват ефекта на FVL мутацията върху диабетната нефропатия и изненадващо откриват, че наличието на FVL мутация намалява албуминурията при експериментални мишки с диабетна нефропатия (ДН) и при пациенти с диабет тип 1 и тип 2. Те идентифицират нова функция на FVL в модифицирането на диабетната нефропатия, като установяват, че ниска, но продължителна активация на коагулацията облекчава глюкозо-индуцираната апоптоза на подоцитите, защитен ефект на фактор V Leiden при диабетна нефропатия. Наличието на FVL мутация, хетерозиготна или хомозиготна, подобрява експерименталната диабетна нефропатия при мишки. Наблюдавани са и по-ниски нива на албуминурия при ретроспективен анализ на пациенти с диабет тип 1 и тип 2. Ниска доза тромбин предотвратява индуцираната от глюкоза апоптоза на подоцитите in vitro. Освен това, инхибирането на тромбина при използване на специфичния и мощен тромбинов инхибитор хирудин намалява защитния ефект, наблюдаван при диабетични FVL-позитивни мишки по отношение на апоцитоза на подцитите и фосфорилиране на нефрин тирозин, което показва, че и двете клетки са оценени с ниска

доза тромбин. Следователно, ниско, но продължително генериране на тромбин, наблюдавано при носители на FVL, има нефропротективно действие.

Цел на изследването: Анализ на корелацията на полиморфизма R506Q в гена за Фактор V Leiden и микроалбуминурията при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Материал:

1. Обект на наблюдение – диабетната нефропатия при пациенти със ЗД тип 2.

2.Единици за наблюдение:

2.1 Първа група 67 пациента със ЗД тип 2 и диабетна нефропатия с ХБЗ I-II ст. (серумен креатинин 96,22±18,61μmol/l, креатининов клирънс по MDRD 103,26±16,12 ml/min.),

2.2 Втора група 38 здрави лица като контроли (липсват клинични, лабораторни и инструментални данни за захарен диабет, първично бъбречно заболяване и други хронични или остри заболявания).

Диагнозата захарен диабет се основава на критериите на СЗО.

Табл. 1 Разпределение на изследваните пациенти за определяне полиморфизма (G1691A) на гена за фактор V по групи, пол и възраст.

Група	Брой	%	възраст	Пол	
				жени	мъже
ЗД-2 и ДН с ХБЗ I-II ст.	67	63,8	64,14±10.96	24	43
Контроли	38	36,2	35,80±9.47	32	6
Общо	105	100		56	49

Методи:

При пациентите се екстрахира геномна ДНК от периферни кръвни клетки, използвайки кит за изолиране на ДНК (QIAamp DNA Mini Kit). На всички пациенти е проведена real-time PCR реакция на апарат Montania 4896 (Anatolia Geneworks). Използвани са китове за real-time PCR реакция на фирма Generi Biotech, които са предназначени за клинична in vitro диагностика, сертифицирани по CE и IVD.

Алелната дискриминация (AD) е мултиплексна (повече от една двойка праймер) реакция с крайна точка (данните се събират в края на PCR процеса), която открива варианти на единична последователност на нуклеинова киселина. Наличието на две двойки праймери / сонди във всяка реакция позволява генотипизирането на двата възможни варианта на един нуклеинов полиморфизъм (SNP).

Всички китове притежават стандарти за трите генотипа (див, мутантен и хетерозигот), като е включена и негативна контрола.

Амплификационните условия използвани в PCR апарта следват препоръките на производителя. Започват с първоначална активационна стъпка от 3 мин п ри 95 °C, последвано от 50 цикъла на 10 сек. denaturation (95 ° C),20 сек. annealing+extension (60 ° C) и завършват с последна стъпка на охлаждане до 4 °C.

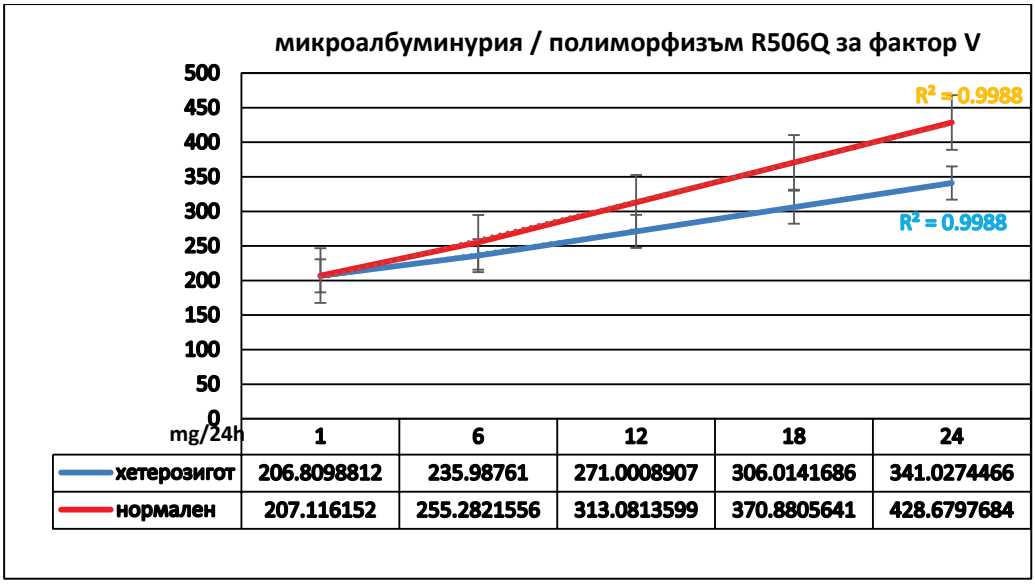
Резултати:

От изследваните 67 пациенти с диабетна нефропатия се установиха следните резултати:

1. 61 пациенати - 91,04% с нормален генотип за полиморфизмът R506Q в гена за Фактор V Leiden (G1691G).
2. 6 пациенти – 8,96% с хетерозиготен генотип за полиморфизмът R506Q в гена за Фактор V Leiden (G1691A).
3. Не се регистрираха хомозиготни пациенти за полиморфизмът R506Q в гена за Фактор V Leiden (A1691A).

8,96% е честотата на хетерозиготните носители на FVL мутация в изследваните пациенти, която е по-висока от честотата на разпространението и сред населението на Европа.

Корелация между микроалбуминурията и полиморфизма R506Q в гена за Фактор V Leiden (A1691A) при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.



mg/24h	1	6	12	18	24
хетерозигот	206.8098812	235.98761	271.0008907	306.0141686	341.0274466
нормален	207.116152	255.2821556	313.0813599	370.8805641	428.6797684

На фигурата е показана 24 месечната тенденция на микроалбуминурията в зависимост от полиморфизма R506Q в гена за Фактор V Leiden (G1691A) при пациенти със ЗД 2 и диабетна нефропатия. При пациентите с нормален генотип R506Q в гена за Фактор V Leiden (G1691G) микроалбуминурията прогресира (207 mg/24h – 428 mg/24h) значително по-бързо в сравнение с хетерозиготен генотип R506Q в гена за Фактор V Leiden (G1691A) (178,03 mg/24h – 395,21 mg/24h). Проведеният корелационен анализ показа много висока корелация на микроалбуминурията и полиморфизма R506Q в гена за Фактор V Leiden (G1691A) - R2 - 0,9988. Използваните статистически методи: дескриптивна статистика за точкови оценки на параметри, намиране на средни стойности, стандартни отклонения, стандартни грешки на

средните, интервални оценки на параметри, персентилни стойности, определяне на доверителни интервали за математическо очакване, ANOVA – еднофакторен дисперсионен анализ за влияние на фактор с повече от две нива, Multiple Comparisons показаха ниво на значимост на получените резултати P<0,05. Нашите резултати са в съответствие с изследването на Andreas Peter, Andreas Fritzhe, et al., които установяват, че носители на FVL мутация имат значително по-ниска екскреция на албумин в урината (P = 0.03) и тенденция да имат по-ниски плазмени концентрации на креатинин (P= 0.07).

Изводи:

1 Полиморфизмът R506Q в гена за Фактор V Leiden (G1691A) при пациенти със ЗД 2 и диабетна нефропатия е свързан с микроалбуминурията.

2. Наличието на А алел в гена за Фактор V Leiden определя тенденцията за по-ниска екскреция на албумин в урината.

Литература.

1. A. Peter, A. Fritsche, F. Machicao, P. Navrot, H. Herring, and B. Yerman , Low Plasma Creatinine and urine albumin in individuals at increased risk of type 2 diabetes with factor V Leiden mutation ISRN Endocrinol. 2014; 2014: 530830. Published online 2014 March 4. doi: 10.1155 / 2014/530830 PMCID: PMC3960766

2. H. Wang, T. Madhusudhan, T. He, et al. Low but prolonged activation of coagulation alleviates glucose-induced apocyte apoptosis: a protective effect of factor V Leiden in diabetic nephropathy. Blood . 2011; 117 (19): 5231-5242.

3. M. Odawara, K. Yamashita. Factor V Leiden mutation and Japanese NIDDM. Diabetologia [Diabetologia] 1997 Nov; Vol. 40 (11), pp. 1363-4.

4. Nawroth PP, Isermann B. Mechanisms of diabetic nephropathy–old buddies and newcomers part 1. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010;118(9):571-576.

5. Isermann B, Vinnikov IA, Madhusudhan T, et al. Activated protein C protects against diabetic nephropathy by inhibiting endothelial and podocyte apoptosis. Nat Med 2007;13(11):1349-1358.CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar

6. Bae JS, Kim YU, Park MK, Rezaie AR. Concentration dependent dual effect of thrombin in endothelial cells via Par-1 and Pi3 Kinase. J Cell Physiol 2009;219(3):744-751.

7. Bae JS, Kim IS, Rezaie AR. Thrombin down-regulates the TGF-beta-mediated synthesis of collagen and fibronectin by human proximal tubule epithelial cells through the EPCR-dependent activation of PAR-1. J Cell Physiol 2010;225(1):233-239

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

АНАЛИЗ НА ЧЕСТОТАТА, ЕТИОЛОГИЯТА И ИЗХОДА ОТ ЛЕЧЕНИЕТО НА ОБУ ПРИ ПАЦИЕНТИ ПРОВЕЛИ ХЕМОДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ В УМБАЛ „ СВ. ГЕОРГИ“ ЕАД - ПЛОВДИВ ПРЕЗ ПЕРИОДА ОТ 2015 ДО 2018г.

Димитър Николов[1], Георги Цочев[2], Тоска Аргирова[2], Георги Николов[1], Виолета Желева[1], Стефка Гергова[2], Бони Шаров[1]

1.Медицински университет Пловдив - Втора Катедра Вътрешни Болести, Отделение по Нефрология УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив.

2.Отделение по Хемодиализа УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив

ANALYSIS OF FREQUENCY, ETIOLOGY AND OUTCOME OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS HAD HEMODIALISIS TREATMENT IN THE „ST. GEORGI“ EAD - PLOVDIV IN THE PERIOD FROM 2015 TO 2018.

Dimitar Nikolov[1], Georgi Tsochev[2], Tosca Argirova[2], Geolgi Nikolov[1], Violeta Zheleva[1], Stefka Gergova[2], Boni Sharov[1]

1.Medical University Plovdiv- Second Department of Internal Diseases, Department of Nephrology UMHAT „St.George“ Plovdiv ,

2. Department of Hemodialysis, University Hospital “St. Georgi “Plovdiv

Abstract. Acute renal injury (AKI) is common in clinical practice and has a tendency to increase in frequency. In recent years, this has been associated with a significant increase in the etiological factors leading to AKI. I. Purpose. Analysis of the frequency, etiology and outcome of the treatment of AKI in patients undergoing hemodialysis treatment at the Hospital of St. George EAD, Plovdiv in the period of 2015. - 2018 II. Material. The study included 581 patients diagnosed with AKI who underwent hemodialysis treatment at the Department of Hemodialysis of UMHAT “St. George” EAD, Plovdiv in the period 2015-2018. Of these, 188 women, average age 65.53g. (min 25g max. 94g) and 393 men with a mean age of 68.76g (min. 20g max. 90g.) Patients were treated in the following clinics and wards: Nephrology 162 patients - 27.9%, Surgery 72 patients - 12.4 %, Intensive care unit 60 patients - 10,33%, Urology 50 patients - 8,61%, Cardiology 45 patients - 7,75%, Invasive cardiology 34 patients - 5,85%, Vascular surgery clinic 32 patients - 5,51%, Cardiac surgery 13 patients 2.24%, Toxicology 42 patients - 7.23%, Gastroenterology clinic 12 patients - 2.07%, Infections 9 patients 1.55%, Other clinics (gynecologogy, burn, rheumatology, hematology, pulmonology, orthopedics, oncology, neurosurgery , neurology, maxillofacial surgery) 36 patients 8.56%.

Conclusions: 1. The study reflects the structure of the major etiological factors leading to AKI in 2015-2018, as well as the outcome of the treatment. 2. The increased number of etiological factors leading to the development of AKI should be considered. 3.The leading cause of AKI is shock conditions. 4. The percentage of AKI due to the use of intravenous contrast, antibiotics and poisoning has increased**.**

Key words: Acute renal injury (AKI)

Острото бъбречно увреждане (ОБУ) е често в клиничната практика и има изразена тенденция за нарастване на честотата му. В последните години това е свързано със значително увеличаване на етиологичните фактори водещи до ОБУ. Честотата на ОБУ в спешните отделения варира от 5 до 20% и се среща предимно при пациенти с полиорганна недостатъчност. Наблюдава се тенденция на нарастване на случаите на ОБУ в резултат на: септични състояния, големи хирургични интервенции, кардиогенен шок, употреба на нефротоксични агенти (интравенозен контраст, аминогликозиди антибиотици, нестероидни противовъзпалителни средства), рабдомиолиза, дехидратация и др.

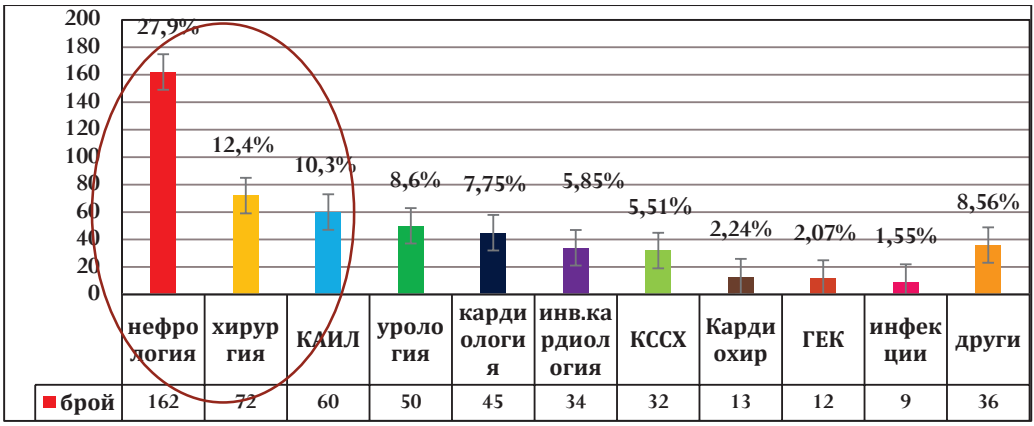
Целта на изследването е анализ на честотата, етиологията и изхода от лечението на ОБУ при пациенти провели хемодиализно лечение в УМБАЛ „ Свети Георги“ ЕАД гр. Пловдив през периода 2015 - 2018г.

Материал: Обект на наблюдение – пациенти с ОБУ провели хемодиализно лечение в отделението по хемодиализа на УМБАЛ «Св. Георги» Пловдив ЕАД в периода 2015-2018г. Единици за наблюдение: Изследвани са 581 пациенти. От тях 393 мъже на средна възраст - 68,76г. (20-90) и 188 жени на средна възраст 65,53 (25-94)

Пациентите са лекувани в следните клинични звена (табл.1)

Клиника	Брой	Процент
Нефрология	162	27,9%
Хирургия	72	12,4%,
КАИЛ	60	10,33%
Урология	50	8,61%,
Кардиология	45	7,75%,
Инвазивна кардиология	34	5,85%
Токсикология	42	7,23%
КССХ	32	5,51%
Кардиохирургия	13	2,24%
ГЕК	12	2,07%
Инфекции	9	1,55%
Други клиники	36	8,56%

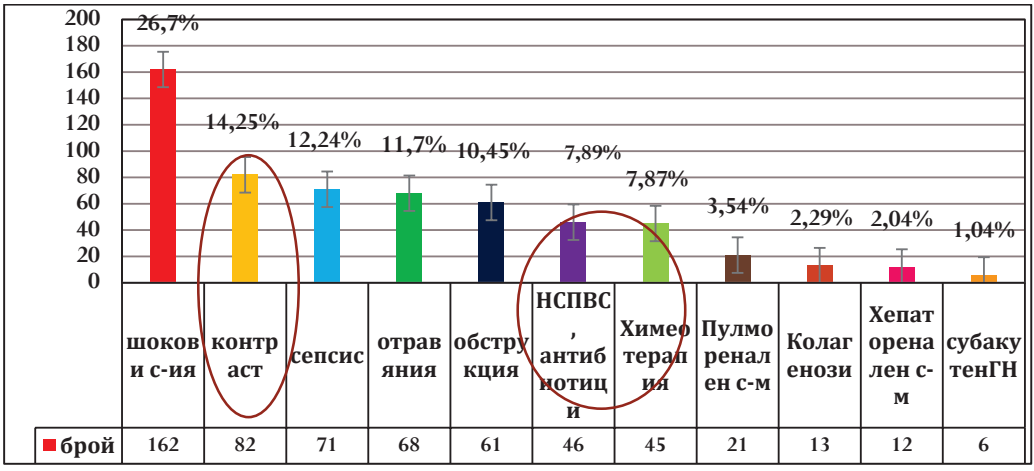
Табл.1 Разпределение на пациентите с ОБУ по клиничните звена.



Фиг.1 Разпределение на пациентите в клиничните звена

На фиг.1 е представено разпределение на пациентите с ОБУ според клиничните звена в които са хоспитализирани. Най-висок процент от пациентите с ОБУ са лекувани в отделението по нефрология.

Резултати: В най-голям процент (26,7 %) или 162 пациенти като причина за ОБУ са шокови състояния. На второ място причина за развитието на остро бъбречно увреждане е контрастиндуцирана нефропатия, регистрирана в 14,25% или при 82 пациента. Септични състояния се установянат в 12,24% - (71 пациента) като причина за ОБУ. На фиг 2 са представени причините за развитие на ОБУ. Голям процент като причина за ОБУ имат, антибиотици НСПВС, полихимиотерапия.

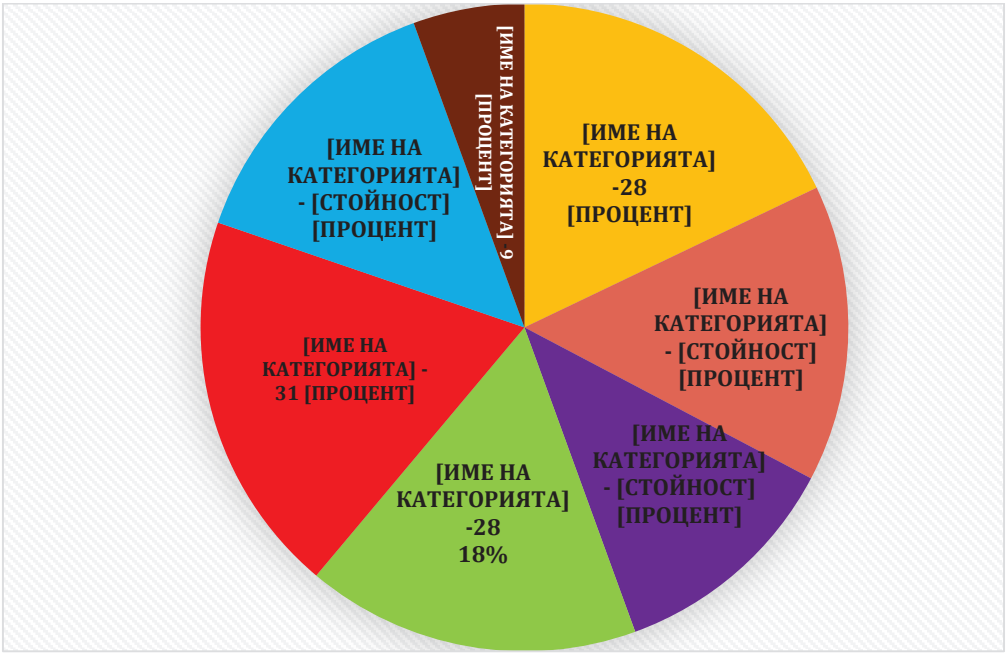


Фиг.2 Основни причини довели до развитието на ОБУ

Анализът на шоковите състояния довели до развитие на ОБУ показа следната структура:

1. Шокови състояния в резултат на дехидратация при 31 пациента, които са 19% от оковите състояния.
2. Коремни операции при 28 пациента, довели до 18% от шоковите състояния.

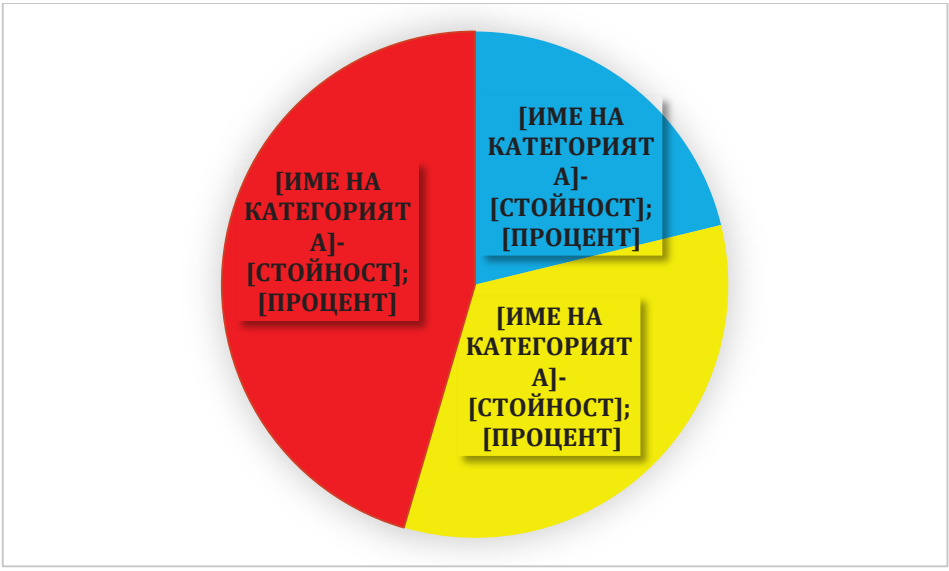
3. Ритъмно проводни нарушения при 28 пациента, довели до 18% от шоковите състояния.
4. Сърздечни операции при 25 пациента довели до 15% от шоковите състояния.
5. Застойна сърдечна недостатъчност при 23 пациента довели до 14% от шоковите състояния.
6. Остър миоскарден инфаркт при 19 пациента довели до 15% от шоковите състояния.
7. Рабдомиолиза при 9 пациента довели до 5% от шоковите състояния.



Фиг.3 Причини за шокови състояния довели до ОБУ.

Анализът на лекарствата довели до развитие на ОБУ показа следната структура:

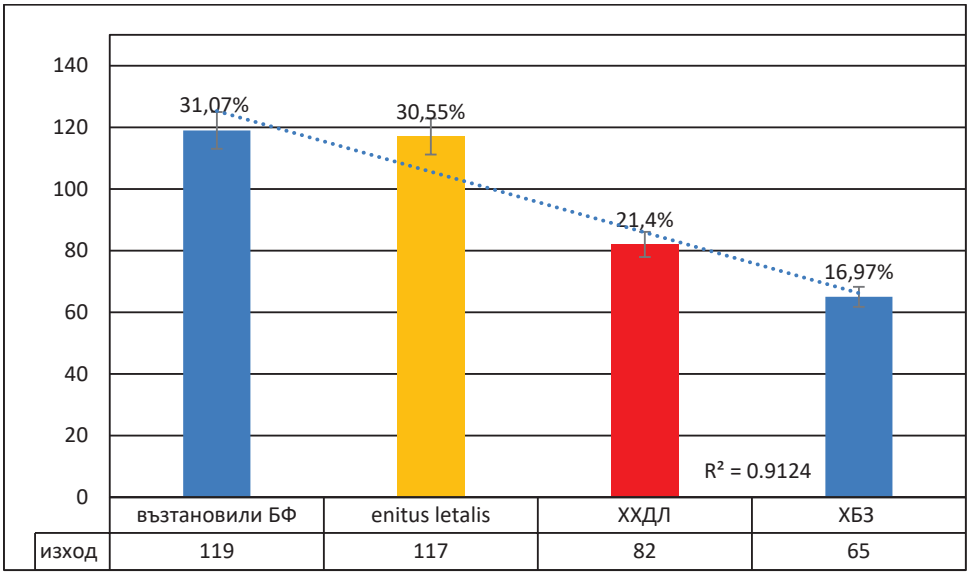
1. Прилагане на полихимеотерапия при онкоболни 45 пациента, 46% от случаите на ОБУ предизвикани от прием на лекарства.
2. Прилатане на антибиотици при 33 пациента, 33% от случаите на ОБУ предизвикани от прием на лекарства.
3. Прием на НСПВС при 21 пациента, 21% от случаите на ОБУ предизвикани от прием на лекарства.



Фиг.4 Лекарства довели до развитие на ОБУ

Изход от проведеното лечение:

1. Възстановена бъбречна функция 119 пациента, 31,07%
2. Exitus letalis 117 пациента, 30,55%
3. Хрониохемодиализно лечение 82 пациента, 21,4%
4. Различна степен на ХБЗ 65 пациетна, 16,97%



Фиг.5 Изход от проведеното лечение:

Изводи:

1. Проведеното проучване отразява структурата на основните етиологични фактори водещи до остро бъбречно увреждане в периода 2015-2018г. , както и изхода от проведеното лечение.

2. Трябва да се отчете повишения брой етиологични фактори водещи до развитие на ОБУ.

3. Водеща причина за ОБУ са шокови състояния.

4. Повишен е процентът на ОБУ дължащ се на приложението на интравенозен контраст, НСПВС, антибиотици и отравяния.

5. Проучването отразява изхода от проведеното лечение.

Библиография:

1. Паскалев, Е. Нефрология, 2015, с. 655-677.
2. Despotov, E. Kumchev, V. Tsekov, E. Tilkian, E. Manev, P. Stavrev, E. Velichkova, S. Pandeva, D. Nikolov ACUTE RENAL FAILURE - ETIOLOGIC AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS. A FIVE YEAR EXPERIENCE AT A SINGLE INSTITUTION D. Dimitrakov, T. Folia Medica XXXIX, 1997, 4, p. 93 - 97
3. John A., Kellum M. et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements, 2012, 2, pp 37-60
4. Metnitz M. J., Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. Clinical Care Clinics, 2006, 10, 35-41.
5. Metnitz M. J., M. Joannidis and P.G. Met. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. Clinical Care, 2006, 7, 134-140.
6. Tilman-Perrin, Eric Pescombes, Stephane Cook, 2012. Contrast-induced nephropathy in invasive cardiology- incidence, pathophysiology, diagnosis, prevention and prognosis, Swiss Med Wkly, 142,2012, w136088 p.11

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ РИНОЛИКВОРЕЯ. МЕТОДИ ЗА ИДЕНТИФИКАЦИЯ НА ДЕФЕКТИ В ОБЛАСТТА НА РИНОБАЗАТА

А.Топалова- Шишманова, Н. Трайкова- Джамбазова, К. Джамбазов
Клиника по Уши,Нос и Гърло болести
Отделение по Образна диагностика
УМБАЛ " Свети Георги" Пловдив
Медицински Университет Пловдив

DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR RHINOLIQUORRHEA. METHODS FOR IDENTIFYING DEFECTS IN THE ANTERIOR SKULL BASE

A. Topalova-Shishmanova, N. Traykova- Dzhambazova, K. Dzhambazov
Department of Otorhinolaryngology
Department of Radiology
University Hospital St. George, Plovdiv
Medical University of Plovdiv

Резюме.Въведение: Риноликвореята е особено клинично състояние, което се характеризира с изтичане на цереброспинална течност през носната кухина, вследствие на костен и дурален дефект в областта на ринобазата. Свързана е с висок процент на интракраниални усложнения. Това стои в основата на разглеждането на този проблем,състоящ се в идентифицирането дефектите на ринобазата, тяхното представяне чрез образни методи и интраоперативното приложение.

Материали и методи: За периода 2015-2019 година в Клиника по Уши,Нос и Гърлени болести, УМБАЛ "Свети Георги" град Пловдив са диагностицирани 32-ма пациента с риноликворея. Верифицирани с глюкозен и бета 2 трансферинов тест. Извършени са компютърна томография, магнитно- резонансна томография цистернография, а в някои от случаите е приложен флуоресцеин интратекано.

Резултати: Сравнени са образните методики и тяхното съответствие с интраоперативната находка. Осъществено е интратекално приложение на флуоресцеин, което допълнително подобри диагностика и успешното оперативно лечение.

Заключение: Риноликвореята е социално значимо състояние, което изисква разпознаването му в клиничната практика. Изборът на метод на диагностика включва както такъв определящ наличието на цереоброспинална течност, така и такъв определящ дефекта на ринобазата. Мултидиагностичният подход има важно клинично значение в успешното оперативно лечение на риноликвореята.

Ключови думи: предна база на черепа, риноликворея, фистула, бета 2 трансферин

Abstract: **Introduction:** Rhinoliquorrhea is a specific clinical condition characterized by a cerebrospinal fluid leak through the nasal cavity due to a bone or dural defect in the anterior skull

base. It is associated with a high rate of intracranial complications. This underlies the examination of this problem consisting of the identification of defects in the skull base, their presentation by imaging methods and intraoperative application.
Materials and methods: For the 2015-2019 period at the Department of Otorhinolaryngology, University Hospital St. George, Plovdiv 32 patients were diagnosed with rhinoliquorrhea. They were verified by glucose and Beta-2 transferrin tests. We performed computed tomography, magnetic resonance imaging, cisternography, and in some cases fluorescein was applied intrathecally. **Results:** A comparison of imaging methods and their correspondence with intraoperative findings. Intrathecal application of fluorescein was performed which further improved the diagnosis and the successful operative treatment. **Conclusion:** Rhinoliquorrhea is a socially significant condition that requires recognition in clinical practice. Choosing a diagnostic method includes both one that determines the presence of a cerebrospinal fluid leak and one that defines the defect in the rhinobase. The multi-diagnostic approach is of great clinical importance for the successful surgical treatment of rhinoliquorrhea.
Key word: anterior skull base, CSF leak, fistula, beta 2 transferrin

Въведение: Риноликвореята е клинично състояние, характеризиращо се с изтичане на цереброспинална течност през носната кухина, вследствие на костен и дурален дефект в областта на ринобазата. Патологичната комуникация между стерилното субарахноидално пространство и бактериалната флора на синоназалната кухина е предпоставка за развитие на инфекции на централната нервна система (менингити, менингоенцефалити), пневмоцефалия, състояния на нарушено съзнание, дори и смърт при по-големи дефекти. Поставянето на диагноза “риноликворея” и идентификацията на дефекта заема важно място в терапевтичното поведение и преценка за обема и вида на хирургичния подход в областта на предна база на черепа.
Ендоскопският ендоназален подход в терапевтирането на риноликворея се утвърждава през последните 3 десетилетия като златен стандарт. Приложението му обаче е тясно свързано с акуратната топична диагностика на риноликвореята , която може да бъде сериозен диагностичен проблем.
Наличието на ликвор в назалната секреция може да бъде установено клинично
“ несигурно”- изтичане на секрет на капки от носа най- често едностранно; с ориентировъчни или така наречени скринингови методи- “ринг” тест, глюкозен тест и такива, които имат висока диагностична стойност- бета 2 трансферинов тест и бета трейс. Приложението на флуоресцеин 5 или 10% има диагностична стойност, като Messerklinger предлага приложението му интратекално за идентификация на ликвор от назалната кухина
Приложението на образни изследвания от друга страна имат своята роля в идентификацията мястото на дефекта на базата на черепа. Тук ние прилагаме компютърна томография с висока разделителна способност, магнитно-резонансна томография/ цистернография както и интратекално приложение на флуоресцеин интраоперативно.
Изборът на алгоритъм на действие не е универсален, поради сложността в етиологията и хода на заболяването (персистиращи, посттравматични, спонтанни риноликвореи) .

Материали и методи:
За периода 2015-2019 година в Клиника по Уши, Нос и Гърлени болести към УМБАЛ “Свети Георги” ЕАД град Пловдив са диагностицирани 32-ма пациента с риноликворея. Верифицирани както с глюкозен, така и с бета 2 трансферинов тест. Извършени са компютърна томография, магнитно- резонансна томография цистернография. В случаи на негативна КТ находка за дефекти на ринобаза, но позитивни клинично е приложен метода на въвеждане на флуоресцеин интратекано, интраоперативно с позитивиране мястото на дефекта. В използването му е спазен протокол за изпълнението му, съгласуван както с Етична комисия към Медицински Университет Пловдив, така и с Клиника по Анестезиология и Интензивна терапия към УМБАЛ “ Свети Георги” ЕАД предвид

рисковете от приложението му. Високата диагностична стойност на флуоресцеина е оценена от несъответствието на предоперативната и интраоперативна диагностика, което не изключва високата информативност на образните методи на изследване, но доказва високата специфичност на тази патология.
На пациентите с първична риноликворея средство на 1-ви избор за диагностика е компютърната томография с висока разделителна способност. Идентификацията обаче на костен дефект не винаги е свързана и с дурален такъв, но променeнцията именно на мозъчна обвивка в период от време може ясно да бъде установена от магнитно резонансна томография. Комбинативният подход при тази патология има важно значение.
Приложили сме следния алгоритъм на поведение при всички наши пациенти.

Резултати: При 27 пациенти или 84% е приложена компютърна томография с висока разделотелна способност (HRCT) със срез 0,6/1мм и допълнителни костни реконструкции. Според водещи автори *(Oakley, Cem Meco; Zapalac et al.*) средство на първи избор в топичната диагностика на риноликвореята е HRCT. В 17 от клинични случаи имаме потвърдителна интраоперативна локализация спрямо HRCT или 53%. Използването на допълнителни методи на диагностика при повторна дурапластика е осъществена при 13 от пациентите (40%). Използването на Магнитно резонансна томография/ Цистернография е използвана в случаите на спонтанна риноликворея, суспектни за емти села, анамнеза за предходни дурапластики, интракраниални и хипофизарни тумори, интракраниална хипертензия. В случаи на суспектни и несигурни дефекти с предходни оперативни интервенции сме използвали флуоресцеин 10% интратекално. В Република България не е разрешен за приложение интратекално. Пациентите се запознава както със страничните реакции и рисковете, така и с позитивите на метода, след което подписват информирано съгласие, юридически установено според Закона за неразрешените лекарствени продукти в

Република България. Методът е одобрен от Етичната комисия на Медицински Университет Пловдив за приложението му в дисертационния труд. Позитивирането на дефекта с приложението на флуоресцеин статистически в 97% от случаите е успешно.

Дискусия : Изтичането на цереброспинална течност през носната кухина се дължи на дефект в областта на предна база на черепа, в костната и дурална компонента. Проявата на риноликворея може да е свързана и с дефекти в областта и на средно ухо. Асцендентният път на преминава от нестерилната- синоназална кухина към субарахноидалното пространство води до инфекции с тежки интракраниални усложнения.
Първият случай на риноликворея е описан още през 17 век от Willis последван от Miller, който през 1826 демонстрира дефект на ринобазата при аутопсия. През 1923г Dandy публикува първата успешна реконструкция на базата на черепа при риноликворея , с прилагането на бикоронарна краниотомия и поставянето на графт от фасциа лата. Несъвършенствата в интракраниалния подход на Dandy свързани с висок процент на интракраниални усложнения- хеморагия, мозъчен едем, аносмия, загуба на памет, остеомиелит на костното ламбо, с висок процент на морталитет и рецидиви, създава условия за разработване на други оперативи подходи с по-голяма успеваемост и по-нисък морталитет и морбидитет. През 1948 Dohlman публикува за първи случай в литературата на екстракраниален оперативен подход при риноликворея, последван от ендоскопския подход на Wigand през 1981г. Ендоскопският ендоназален подход в оперативното възстановяване на персистиращи дефекти на предна база на черепа е средство на 1-ви избор, като локализацията на дефекта определя и успеваемостта на метода.
Най- честите локализации са ламина криброза, сфеноидалния синус, областта на предна етмоидална артерия, етмоидален лабиринт, фронтален синус и кливус.
Според причините на възникване риноликвореята може да бъде посттравматична- хирургия на базата на черепа, ендоскопска ендоназална хирургия, травма от неятрогенен произход и спонтанна- вследствие костно ремоделиране, вродени дефекти, дехисценции, костни канали, менингоцеле, менингоенцефалоцеле в областта на ринобазата. Остеитите и остеомиелитите след лъчелечение са също предпоставка за спонтанна риноликворея предвид настъпили костни изменения.
Разпознаването на риноликвореята- наличието и избора на правилен диагностичен образен метод е изключително трудно и поставя много въпроси. Съществуват фалшиво позитивни, както и фалшиво негативни резултати при потвърдителните тестове само с глюкоза, както и негативни резултати от проведени компютър- томографски образи, не потвърждаващи наличие на костни дефекти. Клиничната преценка на лекаря трябва да бъде подкрепена от правилните биохимични тестове (бета 2 трансферин, бета трейс) както и да умее да запознае радиолога с категоричните данни за наличие на цереброспинална течност в носната кухина.
Образните изследвания включват на първо място компютърната томография с висока разделителна способност, магнитно резонансната томография (и цистернография), радионуклеидната цистернография (рядко се прилага). Всъщност всеки един метод носи сам по себе си недостатъчна информация за дефектите, тъй като е специфичен за определен вид тъканна плътност. Особеностите в анатомията на ринобазата, случаи на многократни оперативни интервенции в областта на базата, състояния след неврохирургични интервенции, множество малки дефекти, менингоцеле създават значителни затруднения в топичната диагностика. Комбинацията от методи HRCT и MPT могат съвметстно да детерминират дефектите с малки размери, свързани с менинго- или менингоенцефалоцеле, тумори- остеоми, менингиоми, “ empty sella” , както и да посочат за наличие на интракраниална хипертензия.
При липса на открит дефект в резултатите от образните изследвания, при позитивен биохимичен тест, следва избор за приложение на флуоресцеин интратекално. Решението да

се използва такъв тип багрило се взима въз основа на етично и юридическо подкрепено информирано съгласие с цялата информацията за възможните усложнения , които биха могли да възникнат по време на интервенцията. Методът е високо специфичен, строго индициран и изисква отлична подготовка от страна на анестезиологичния екип, техническото оборудване (син филтър при ендоскопия), добре подготвени медицински специалисти в постоперативната грижа.

Заключение: Риноликвореята е социално значимо състояние, което изисква разпознаването му в клиничната практика. Изборът на метод на диагностика включва както такъв определящ наличието на цереброспинална течност, така и такъв определящ дефекта на ринобазата. Дискутабилна е диагностичната стойност само и единствено на един образен метод, поради високата специфика, малки дефекти, дехисценции (менингоцеле, менингоенцефалоцеле, дермоидни кисти, състояния след трансназална хипофизарна хирургия) , персистиращи костни канали и фисури в областта на ринобазата. Мултидиагностичният подход има важно клинично значение в успешното оперативно лечение на риноликвореята.

Литература:

1. *Topalova A., Dzhambazov K., Konsulov Sp. "Challenges in the topic diagnosis of cerebrospinal leak rhinorrhea. Case report." International Bulletin of Otorhinolaryngology 2/2017 ; 37-41*
2. *Schlosser RJ, Bolger WE. Management of multiple spontaneous nasal meningoencephaloceles. Laryngoscope. 2002 Jun;112(6): 980-985.*
3. *Woodworth BA, Prince A, Chiu AG, et al. Spontaneous CSF leaks: a paradigm for definitive repair and management of intracranial hypertension. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Jun;138(6):715-720. doi: 10.1016/j.otohns.2008.02.010.*
4. *Lee TJ, Huang CC, Chuang CC, Huang SF. Transnasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea and skull base defect: ten-year experience. Laryngoscope. 2004 Aug; 114(8):1475-1481.*
5. *Dzhambazov K., Markov S, Topalova A. CSF Fluid rhinorrhea- diagnostic methods review and clinical cases demonstration. International bulletin of Oto Rhino Laryngology 2015*
6. *Wise SK, Schlosser RJ. Evaluation of spontaneous nasal cerebrospinal fluid leaks. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Feb;15(1):28-34.*
7. *Psaltis AJ, Schlosser RJ, Banks CA, Yawn J, Soler ZM. Asystematic review of the endoscopic repair of cerebrospinal fluid leaks. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 Aug;147(2):196-203. doi: 10.1177/0194599812451090.*
8. *McMains KC, Gross CW, Kountakis SE. Endoscopic management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. Laryngoscope. 2004 Oct; 114(10):1833-1837.*
9. *Meco C, Oberascher G, Arrer E, et al. Beta-trace protein test: new guidelines for the reliable diagnosis of cerebrospinal fluid fistula. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003;129(5):508-517*
10. *Gretchen M. Oakley, MD, Jeremiah A. Alt, MD, PhD, Rodney J. Schlosser, MD, Richard J. Harvey, MD,*

and Richard R. Orlandi, MD, Diagnosis of cerebrospinal fluid rhinorrhea: an evidence-based review with recommendation; International Forum of Allergy & Rhinology, Vol. 6, No. 1, January 2016 DOI: 10.1002/alr.21637

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

"IL6 - ВЕРОЯТЕН БИОМАРКЕР ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ И ОСТРИ КОРОНАРНИ СИНДРОМИ

Величка Попова[1], Заприн Въжев[1], Мариела Генева-Попова[3], Станислава Попова[1], Красимир Краев[1], Ивайло Попов[4], Анастас Баталов[1]

1 - Медицински университет – Пловдив, Медицински факултет, Клиника по ревматология, УМБАЛ "Каспела"

2 - Медицински университет – Пловдив, Медицински факултет, Катедра по сърдечна и съдова хирургия, Клиника по кардиохирургия на УМБАЛ "Св. Георги"

3 - Медицински университет – Пловдив, Медицински факултет, Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Георги"

4 - Медицински университет – Пловдив, Медицински факултет – студент

"IL6 - LIKELY BIOMARKER FOR PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ACUTE CORONARY SYNDROMES

Velichka Popova[1], Zaprin Vazhev[2], Mariela Geneva-Popova[3], Stanislava Popova[1], Krasimir Kraev[1], Ivaylo Popov[4], Anastas Batalov[1]

1 - Medical University of Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Clinic of Rheumatology UMHAT "Kaspela"

2 - Medical University of Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Cardiosurgery, Clinic of Cardiac Surgery and Vessels Surgery, UMHAT "Sv. Georgy"

3 - Medical University of Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Clinic of Rheumatology UMHAT "Sv. Georgy"

4 - Medical University of Plovdiv, Faculty of Medicine - student

Abstract: Introduction: The patients with rheumatoid arthritis (RA) have a 1.5-fold higher risk of cardiovascular disease and are at about 50% at risk for acute coronary syndromes (ACS) than the rest of the population. Active rheumatoid arthritis itself is a specific risk factor in these patients. Today we take atherosclerosis as an inflammatory disease. The cells involved in the formation of atherosclerotic plaques are similar to the cell types found in the synovium. Activation in the course of acute coronary syndromes leads to extreme synthesis of similar cytokines and to a high level of systemic and local inflammation. The involvement of some of them in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and in the early stages of acute coronary syndromes makes them probable biomarkers and prognostic factors in these patients. Cytokines that are synthesized in the earliest stages of ACS and are considered as markers of plaque instability are: tumor necrosis factor alpha (TNFa) and interleukin 6 (IL6). Of these, IL 6 is the earliest stimulator of hepatic synthesis of acute phase proteins and is at the root of plaque instability, which is the subject of our study.

Key words: RA- rheumatoid arthritis ОКС- acute coronary syndrome, TNF- tumor necrosis factor alpha, IL 6 - interleukin 6

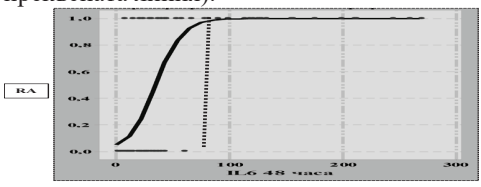
Въведение: Пациентите с ревматоиден артрит (RA) имат 1,5 пъти по- висок риск от сърдечно- съдови заболявания и в около 50% са рискови за възникването на остри коронарни синдроми (ОКС) спрямо останалата популация. Активният ревматоиден артрит съм по себе си се явява специфичен рисков фактор при тези пациенти. Днес възприемаме атеросклерозата като възпалително заболяване. Клетките, които участват във формирането на атеросклеротичните плаки са сходни с клетъчните типове, намиращи се в синовията. Активирането им в хода на острите коронарни синдроми води до екстремен синтез на сходни цитокини и до високо ниво на системно и локално възпаление. Участието на някои от тях в патогенезата на RA в ранните фази на острите коронарни синдроми ги прави вероятни биомаркери и прогностични фактори при тези пациенти. Цитокините, които се синтезират в най-ранните фази на ОКС и се считат като маркери за плаковата нестабилност са: тумор некрозис фактор алфа (TNF a) и интерлевкин 6 (IL-6). От тях IL-6 е най-ранният стимулатор на чернодробния синтез на острофазови протеини и е в основата на плаковата нестабилност, който е и обект на нашето изследване.
Ключови думи: RA – ревматоиден артрит, ОКС – остър коронарен синдром, TNF a – тумор некрозис фактор алфа, IL 6 – интерлевкин 6

Увод: През 1988 г. Kishimoto, T. Hirano и сътр. съобщават за повишената продукция на IL6 в синовиалната тъкан при пациенти с RA. **[1]**. Индуцираният синтез на IL-6 го определя като основен медиатор на острофазовият възпалителен отговор и определя чернодробният синтез на hsCRP **[2].** Ролята на IL-6 в атерогенезата е чрез неговите проинфламаторни ефекти. Той се синтезира от съдовите ендотелни клетки (SMC) от нормалните и аневризмално променени артерии, притежава прокоагулантни ефекти, повлиява фибринолизата. Индиректното повлиява коагулационните фактори, директно индуцира ендотелна дисфункция, моноцито-макрофагеалното присъствие, възпаление и матриксна деградация. **[3]**

Въз основа на проведените проспективни проучвания е доказан коефициент на риска за изява на ОКС с 1.61 при увеличение с две стандартни отклонения на циркулиращите нива на IL-6. **[4]** . Едновременно с това IL-6 е и силен независим показател за повишената смъртност при пациенти със стабилна ангина пекторис (САП) или нестабилна ангина пекторис (НАП). **[5]** Дори при липса на сърдечно съдово заболяване (ССЗ), повишените нива на IL-6 са свързани с повишен сърдечно съдов риск (ССР). **[6]** Paul M. Ridker и сътр. провеждат мащабно проучване, доказващо връзката на високото серумно ниво на IL-6 с миокардния инфаркт **[7]**. Началната плазмена концентрация на IL-6 е свързана със статистически значително увеличение на риска от бъдещ инфаркт на миокарда с 38%., както и , че пушачите имат по-високи изходни нива на IL-6. Най-силна корелация е налице с hsCRP и фибриногена. **[8]** При ОКС IL 6 е ранен маркер за плакова нестабилност, серумните му нива се свързват с : повишен риск от неблагоприятни СС , по- висок риск от СС смърт и ОМИ. Той е вероятна терапевтична цел при пациенти с ОКС, но затрудненията възникват от широките дневни колебания и големи биологични вариации , както и липсата на стандартизирани методи и референтни стойности.
Цел: Да се изследват нивата на синтез на IL6 при пациентите с ОКС с или без RA , спрямо здравите контроли
Задачи:
1. Изследване на нивата на IL-6 на 24 и 48 час при пациентите с ОКС.
2. Търсене на нива на IL-6, определящи пациентите с RA и ОКС, а също така и коефициент на риска.
3. Изследване на острофазовите показатели за системното възпаление и търсене на корелация с нивата на IL-6.

4. Оценка на СС риск и търсене на връзка с острофазовите протеини

Материали и методи: Изследваха се 95 пациента с ОКС, от които 49 без RA и 46 с RA в клиниката по кардиохирургия на УМБАЛ като 40 пациента са здравите контроли .
Включващи критерии: Всички пациенти са дали съгласието си за участие и подписали информирано съгласие, спазвайки декларацията от Хелзинки от 1964 г. за научни изследвания с хора, одобрено от етичната комисия на МУ Пловдив.
1/ за пациентите с ВСЗ - с поставена диагноза ОКС; ЕКГ и/или СГАК данни за остри исхемични промени и оклузия на коронарен съд, пациенти с диагноза ВСЗ
2/ **за здравите контроли:** клинично здрави пациенти, нормални нива на ESC, CRP и фибриноген
Изключващи критерии за пациентите с ОКС с или без ВСЗ: несъгласие от страна на пациента, малигнено заболяване, активна инфекция, ремисия на ВСЗ, интраоперативен кардиогенен шок
Изключващи критерии на контролната група : несъгласие на пациента, наличие на сърдечно-съдови рискови фактори, минало или настояще сърдечно и/или друго съдово заболяване, ВСЗ
В клинична лаборатория на клиника по кардиохирургия на УМБАЛ ―Св. Георги―ЕАД са проведени следните изследвания:
hs CRP – норма – 0.5 до 10 mg/L- китове – High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) на фирмата AMP Diagnostics BR- 5420-S, референтни нива под 5 mg/l, като за СС риск под 3 mg/l
ESC по Westergren – стандартна методика на 1-ви и 2-ри час, референтни стойности – за мъже над 50 г. – 0-15 mm/h и жени над 50 г. – 0-20 mm/h
Fibrinogen – норма- 2,5- 4,5 g/l, стандартна методика – китове на фирма Simens- Ref. № 4233-27
Оценка на СС риск – ранна стратификация на риска от възникване на неблагоприятно сърдечно-съдово събитие. **EULAR 2015/2016** препоръчва SCORE Risk Scale, но добавихме и следните скали: GRACE Risk score, Reynoulds Risk Score и EuroSCORE.
Резултати относно задача 1: Нивата на IL-6 на 24-ия час, между групата с ОКС с RA (82.85 pg/ml) и без RA (80.90 pg/ml) не съществува значима разлика, $p=0.975$. И двете групи имат статистически по-висока стойност от контролната група (14.72 .pg/ml), $p<0.001$. На 48-ия час, стойността на групата без RA (25.16) е значително по-ниска от тази на групата с RA (95.51, $p<0.001$) и е близка до тази на контролната група (14.37ng/ml), без значителна разлика, $p=0.885$. От друга страна, стойността на IL-6 при групата с RA е значително по-висока от тази на контролната група, $p < 0.001$.
Резултати относно задача 2: Зависимостта между вероятността пациент с ОКС да има RA и стойностите на IL-6 48 h е представена на фиг. 1. Ординатната ос изобразява вероятността от RA при ОКС пациентите, която е равна на 1.0. Вижда се рязко повишаване на линейната графика с увеличение на стойностите на IL-6 48 h. Линията започва да се изравнява при стойности на IL-6 48 h близки и по-високи от 70 (Точките на уравняване са обозначени с прекъсната линия).



Фиг. 1. Бинарна линейна графика на линейната зависимост между RA при ОКС пациенти и стойностите на IL-6 48-ия час.

Резултати относно задача 3: Нивата на острофазовите протеини са най-високи в групата с RA и ОКС. Резултатите са представени в табл. 1. От острофазовите протеини нивата на hs CRP и ESR са по-високи в групата с RA и ОКС.

Табл. 1. Резултати от теста на Крушкел-Уолис за нивото на синтез на hsCRP, fibrinogen, ESR при трите групи пациенти hsCRP = g/ml; Fibrinogen = g/l; ESR = mm

Маркери	Група	Брой пациенти (N)	Средна стойност $\bar{X}$	Хи-квадрат χ^2 (df 2)	Стандартно отклонение (SD)	Значимост (p)
hs CRP	RA	46	**28.82**	86.665	12.75	.000**
	без RA	49	23.67		16.25	
	Здрави контроли	40	2.60		1.24	
Fibrinogen	RA	46	5.67		3.85	.000**
	без RA	49	5.70	19.990	5.13	
	Здрави контроли	40	3.61		.55	
ESR	RA	46	**39.57**		11.29	.000**
	без RA	49	23.47	42.249	19.58	
	Здрави контроли	40	20.85		4.29	

На табл. 2 е представена корелацията между нивата на IL6 на 24 и 48 час и острофазовите покаатели. Вижда се, че най- ивсоко ниво на корелация е с hs CRP, последвано от това на ESR, докато фибриногенът се корелира с нивата на IL6.

Табл. 2. Резултати от корелационния анализ между hs CRP, fibrinogem и ESR и IL 6

	Корелация на Спирмън hs CRP	Корелация на Спирмън Fibrinogen	Корелация на Спирмън ESR
IL6 24 h	Коефициент .170 Значимост (p) .104	Коефициент .086 Значимост (p) . 413	Коефициент .082 Значимост(p) .436
IL 6 48 h	Коефициент .327 Значимост(p) .001	Коефициент .078 Значимост (p) .455	Коефициент .471 Значимост(p) .000
Брой пациенти	95	95	95

Резултати относно задача 4. От резултатите представени на табл. 3 се вижда, че рискът от СС смърт при пациентите с RA и ОКС корелира предимно със скалата GRACE, а от друга страна тя е в тясна зависимост с останалите скали.

Табл. 3. Резулати от съпоставката на пациенти с и без RA и ОКС относно GRACE Score, EuroSCORE, SCORE Risk Scale и Reynolds Score

	Група	Брой (N)	Средна стойност $\bar{X}$	Стандартно Отклонение (SD)	Ман-Уитни U	Значимост p
GRACE Score	с RA	49	125.50	28.58	781.00	**.030***
	без RA	46	140.45	27.24		
EURO Score	с RA	49	20.75	19.08	940.50	.165
	без RA	46	15.00	10.92		
SCORE Risk Scale	с RA	49	52.35	9.74	893.50	.674
	без RA	46	53.57	7.18		
Reynolds Score	с RA	49	24.60	16.10	831.00	.341
	без RA	46	20.76	11.31		

GRACE Risk Score показва положителна линейна връзка с останалите три скали. Най-висока е корелацията между GRACE Risk Score и EURO Score, rs=0.540, p<0.001. Следващата по големина корелация е между GRACE Risk Score и SCORE Risk Scale, rs=0.452, p<0.001. Най-ниска степен на корелация се наблюдава между GRACE Risk Score и Reynolds Score, rs=0.255, p=0.017. От друга страна се проведе корелационен анализ между риска от смърт в следващите 6 месеца (GRACE Risk Score), оперативния риск (EuroSCORE) и нивата на IL-6 чрез теста на Спирмън поради наличието на високи стойности на несиметричност в дисперсиите. Резултатите показват три значителни корелационни коефициента: GRACE Risk Score и IL-6 48h rs=0.234, p=0.022; GRACE Risk Score и IL-6 48 h, rs=-.312, p=0.002; EuroSCORE и IL-6 24h, rs=0.237, p=0.021 – табл. 4

Табл. 4. Резултати относно връзката между риска от смърт в следващите 6 месеца (GRACE Score и EuroSCORE) и IL-6

Корелация на Спирмън		**IL-6 24 h**	**IL-6 48 h**
GRACE Score	Коефициент	.016	.092
	Значимост (p)	.876	.378
	Брой	95	95
EURO Score	Коефициент	-.014	.020
	Значимост (p)	.893	.848
	Брой	95	95

Изводи: IL-6 (48 h) имат статистически значима прогностична способност за определяне наличието на ВСЗ при ОКС пациентите и е статистически значим биомаркер за ОКС. Стойности на IL-6 (48 h) около 70 или по-високи се асоциират с наличието на ВСЗ при ОКС пациенти; Групата с ОКС и RA имат сигнификантно по-високи нива на ESR и hsCRP; Нивата на IL-6 48 h корелират с hsCRP, ESR и нямат отношение към фибриногена; GRACE score скалата е определяща за групата с RA;GRACE Score корелира последователно с EURO Score, SCORE Risk Scale и Reynolds Risk Score.

References:

1. Hirano T., Matsuda T., Turner M., Miyasaka N., Buchan G. et al.; Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis; European Journal of Immunology; 1988; 18: 1797 – 1801
2. Yasukawa H., Ohishi M., Mori H., Murakami M., Chinen T., Aki D., Hanada T., Takeda K., Akira S., Hoshijima M., Hirano T., Chien K., Yoshimura A., IL-6 induces an anti-inflammatory response in the absence of SOCS3 in macrophages; Nature Reviews Immunology; 2003; 4: 551 – 556.
3. Swerdlow D. and genetic epidemiology group, research department of epidemiology and public health- The interleukin-6 receptor mendelian randomisation analysis (IL6R MR) consortium the interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis; The Lancet; 2012; 379; 1214-1224
4. Stouthard J., Levi M., Hack C., Beenhof C., Romijn H., Sauerwein H., van der Poll T. Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans; Thrombosis and Haemostasis; 1996; 76: 738 – 742
5. Tournadre A., Pereira B., Dutheil F., Giraud Ch., Courteix D., Sapin V., Frayssac Th, Mathieu S, Guinamand S.M., Soubrier M. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis; Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle ; 2017; 8: 639 – 646
6. Zakynthinos E. and Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease, Journal of Cardiology, 2009; 53; (3), 317 – 333

7. Ridker P., Rifai N, Stampfer M. and Hennekens Ch., Plasma concentration of Interleukin 6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men; Circulation; 2000; 101: 1767-1772
8. Reiner Z., Tedeschi - Reiner E. New information on the pathophysiology of atherosclerosis; Europe PMC;2011; 123 (12): 26 - 3

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ИНТРАКРАНИАЛНА НЕВРОЕНТЕРАЛНА КИСТА

М. Калнев[1,3], В. Наков[2], Б. Калнев[1,3], Б. Китов[1,3], Г. Божилов[3]

1. Катедра по Неврохирургия, МФ,
Медицински университет-Пловдив, България
2. Клиника по Неврохирургия,
Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда, гр. София, България
3. Клиника по Неврохирургия,
УМБАЛ "Свети Георги" ЕАД, гр. Пловдив

INTRACRANIAL NEURENTERIC CYST

M. Kalnev, V. Nakov, B. Kalnev, B. Kitov, G. Bozhilov

1. Medical University Plovdiv, Bulgaria, Department of Neurosurgery
2. Department of Neurosurgery,
Acibadem City Clinic Tokuda Hospital, Sofia, Bulgaria
3. Department of Neurosurgery,
University Hospital "St. George", Plovdiv, Bulgaria

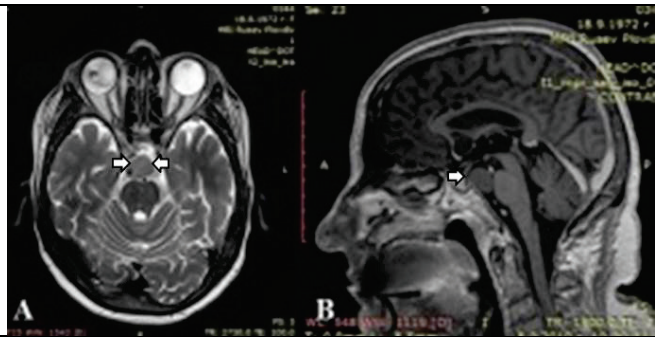
ВЪВЕДЕНИЕ.

Невроентералните кисти (НЕК) са рядки доброкачествени лезии на централната нервна система произхождащи от ендодермата, вследствие нарушения при разделянето на нотохордата и горния гастроинтстинален тракт през ранното ембрионално развитие [1]. Локализацията им е областа на гръбначния мозък е три пъти по-честа в сравнение с интракраниалното пространство, като най-често се засягат цервикалната област и високите торакални отдели. [2] Интракраниалното засягане е рядко, като в литературата са описани по-малко от 100 случая, като локализацията е главно в субтенториалното пространство, но са описани случаи локализирани супра-тенториалнио [2 - 6]. Според Gauden et al. интракраниално разположените невроентерани кисти представляват едва 0,35% [7]. Целта на нашата публикация е да се представи случаи на интракраниална невроентерална киста

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

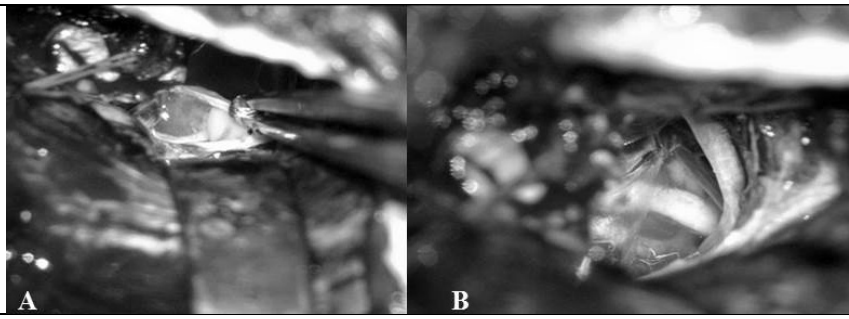
Касае е се за 46-годишна жена, която получава еднократно генерализиран епилептичен припадък, поради което е хоспитализирана в клиниката по Неврохирургия на УМБАЛ "Свети Георги" ЕАД - Пловдив с оплаквания от изразено генерализирано главоболие. Клиничният преглед не установява отпадна неврологична симптоматика. Осъществената магнитно резонансна томография (МРТ) на мозъка визуализира овална еднородна формация разположена зад sella turcica и над кливуса, която не каптира контрастна материя.

Формацията е разположена вентрално от моста и средния мозък, и се намира в интимна близост с трохлеарния нерв.(Фиг. 1.)



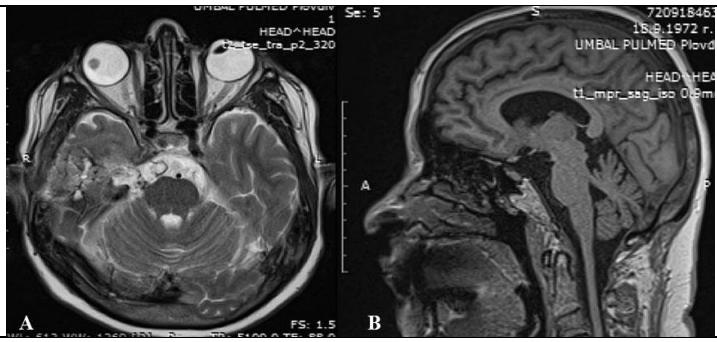
Фиг. 1. МРТ Т2 на мозъка. А/ Акиална проекция показва овална лезия зад sella turcica (стрелки); Б/ Сагитална проекция визуализира лезията между кливуса и мостта (стрелка)

Въпреки, че лезията не можеше да обясни епилептичния припадък, се прие, че тя провокира главоболието, а евентуалното нарастване при наличната локализацията може да предизвика компресия на разположените в тази област черепно-мозъчни нерви (IV - VIII), a. cerebelli superior и pons cerebri. Поради тези основния се реши пациентката да бъде оперирана. Осъществена бе краниотомия по Kawase. След премахване на петрозният апекс, по микрохирургичен способ се достигна до жълтеникава овоидна туморна формация, с почти прозрачна, белезникава, мекоеластична мембрана, която бе рехаво свързана с околните структури (Фиг. 2.)



Фиг.2. Интраоперативни снимки

След аспирация на съдържимото на кистата, последната се отпрепарира внимателно и се екстирпира тотално. Следоперативният период протече гладко, без развитие на добавен невродефицит. Контролната МРТ на главен мозък показа тоталното отстраняване на лезията (Фиг. 3). Хистологичният резултат потвърди диагнозата невроентерална киста



Фиг.2. Контролна МРТ. А/ Аксиална проекция Т2 и В/ Сагитална проекция Т1 - виуализират тоталната екстрпация на кистата

ОБСЪЖДАНЕ

НЕК са известни още като ендодермални кисти, респираторни или бронхогенни са редки вродени лезии на ЦНС, като обикновено се откриват интрадурално екстрамедуларно в долната част на шийния и горната част на торакалния гръбнак [8]. Интракраниалните невроентерални кисти са изключително редки и са разположени преди всичко по средна линия пред мозъчния ствол в задна черепна яма, което се потвърждава и от нашия случай [4]. НЕК се срещат 2-3 пъти по-често при мъже и във всички възрастови групи от новородени до петото десетилетие, като описаният от нас случай не прави изключение [1].

Те могат да предизвикат клинични оплаквания и симптоми чрез възпалителна реакция или чрез директна компресия (mass effect). Активната секреция от клетките на Goblet, намиращи се епитела на кистата, могат да доведат до нейната експанзия и компресия на околните невроваскуларни структури, като при интракраниална локализация най-чести с главоболие и нарушения на походката [1]. Изтичане на съдържимото на кистата може да доведе до развитие на асептичен менингит.

МРТ е диагностично средство за избор. Нашият случай потвърждава изказаното от Lee et al., и Preece et al. че МРТ е диагностично средство за избор и че невроентералните кисти в Т1 секвенции най често се представят с хипо-, изо- и понякога с хиперденсен сигнал, в зависимост от протеиновото съдържимо на кистата [9,10]. При Т2 секвенции кистите са хиперденсни, а при контрастиране рядко контрастната материя се натрупва в капсулата [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При асимптомни пациенти с невроентерални кисти, последните трябва да се следят внимателно и методично. При възникване на оплаквания и клинични симптоми лечението на невроентералните кисти е единствено хирургично. Поради доброкачествената природа на лезията целта на оперативната интервенция е тотална екстирпация на кистата, което трябва да се проведе без увреждане на околните жизнено важни струтури.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Singh J, Kharosekar H, Velho V, Survashe P. Intracranial neurenteric cyst traversing the brainstem. Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University 2015; 8(5):630 - 632.

2. Osborn A, Blaser S, Salzman K, et al. Neurenteric cyst. Diagnostic Imaging:Brain. Amirsys 2004; I-7:40-41.

3. Christov C, Chretien F, Brugieres P, et al. Giant supratentorial enterogenous cyst: report of a case, literature review, and discussion of pathogenesis. Neurosurgery 2004;54:759–633.

4. Bejjani GK, Wright DC, Schessel D, et al. Endodermal cysts of the posterior fossa: report of three cases and review of the literature. J Neurosurg 1998;89: 326–35,

5. Tan GS, Hortobagyi T, Al-Sarraj S, et al. Intracranial laterally based supratentorial neurenteric cyst: case report. Br J Radiol 2004;77:963–65.
6. Cheng JS, Cusick JF, Ho KC, et al. Lateral supratentorial endodermal cyst: case report and review of literature. Neurosurgery 2002;51:493–99.
7. Gauden AJ, Khurana VG, Tsui AE, Kaye AH. Intracranial neuroenteric cysts: a concise review including an illustrative patient. J Clin Neurosci 2012;19(3):352–359
8. Liu JK, Couldwell WT. Far-lateral transcondylar approach: Surgical technique and its application in neurenteric cysts of the cervicomedullary junction. Report of two cases. Neurosurg Focus 2005;19:E9
9. Lee CW, Lee SH, Yu ST. Intracranial neuroenteric cyst of the anterior brainstem in a girl. J Korean Child Neurol Soc 2012;20:18-22.
10. Preece MT, Osborn AG, Chin SS, Smirniotopoulos JG. Intracranial Neurenteric Cysts: Imaging and Pathology Spectrum. Am J Neuroradiol 2006; 27:1211–16.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

СЪВРЕМЕННИ ТЕХНИКИ НА ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ФРАКТУРИ В КРАНИО-ЦЕРВИКАЛЕН ПРЕХОД И ГОРЕН ЦЕРВИКАЛЕН ОТДЕЛ НА ГРЪБНАЧНИЯ СТЪЛБ – ПРЕДСТАВЯНЕ НА СЕРИЯ ОТ СЛУЧАИ И КРАТЪК ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

М. Калнев[1,3], И. Кехайов[1,3], Б. Калнев[1,3], Б. Китов[1,3], В. Ставрев[2,4]
1. Катедра Неврохирургия, Медицински факултет, Медицински университет-Пловдив, България
1. Катедра Ортопедия, Медицински факултет, Медицински университет-Пловдив, България
3. Клиника по Неврохирургия, УМБАЛ "Свети Георги" ЕАД, гр. Пловдив
4. Клиника по Ортопедия, УМБАЛ "Свети Георги" ЕАД, гр. Пловдив

CONTEMPORARY TECHNIQUES FOR OPERATIVE TREATMENT OF FRACTURES IN THE CRANIOCERVICAL JUNCTION AND UPPER CERVICAL SPINE – CASE SERIES AND CONCISE LITERATURE REVIEW.

M. Kalnev[1,3], I. Kehayov[1,3], B. Kalnev[1,3], B. Kitov[1,3], V. Stavrev[2,4]
1. Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv, Bulgaria
2. Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv, Bulgaria
3. Clinic of Neurosurgery, University Hospital "St. George", Plovdiv, Bulgaria
4. Clinic of Orthopaedic Surgery, University Hospital "St. George", Plovdiv, Bulgaria

Abstract:

The fractures of the craniocervical junction and upper cervical spine are associated with an increased risk of morbidity and mortality. Dens fractures are the most common cervical fracture for the population above 65 years. Therefore, the correct understanding of the types of fractures in this specific area and appropriate operative treatment are crucial for the outcome of treatment.
We present our clinical experience and summarize the operative techniques for fractures in craniocervical junction and upper cervical spine with their indications, advantages, and disadvantages.

Key words: Upper cervical spine fractures, C2 fracture, C1 fracture, cervical spine fixation, atlantoaxial

Въведение:

Фрактурите в кранио-цервикалния преход и горен цервикален отдел на гръбначния стълб са свързани с висок риск от неврологичен дефицит и възможен летален изход. Същевременно фрактурите на Денс аксис представляват най-честата локализация на травмата при пациенти над 65 годин (Omeis, I. *et al.*, 2009). Пациентите с нестабилност в кранио-цервикалният преход често се презентират с прогресивна миелопатия, със симптоми на каудалната група черепно-мозъчни нерви (ЧМН) – абривиатурите се въвеждат при първо споменаване) (IX, X, XI, XII), с груб вертебрален синдром в цервикална област и деформитети в кранио-цервикалният отдел (Shi, J. (2018).

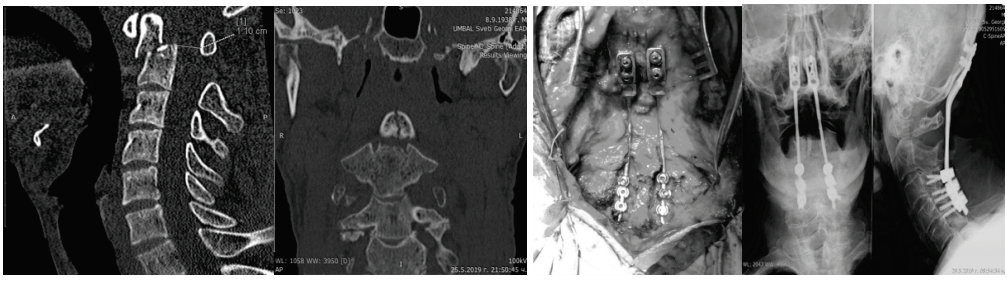
Особеностите на анатомията на отдела определят характера на оперативните техники и представляват предизвикателство за коректното им изпълнение. Отличното познаване на анатомията е необходимо за предпазването от ятрогенен неврологичен дефицит. (Holly, L. T. and Anderson, 2017).

Първи и втори шийни прешлени (C1 и C2) се характеризират с атипична морфология от останалите шийни прешлени. Dens axis се позиционира между предната дъга на атласа и кръстовидната връзка на атласа, респективно по-мощната й компонентна - напречната връзка (lig. transversum atlantis). Този факт определя важното биомеханично значение на лигаментите в разглежданата анатомичната област. Те придават до 50% от стабилността на кранио-вертебралният преход (Shi, J., 2018).

Цел: Да се представят оперативните техники приложени при клинични случаи от нашата практика при лечението на фрактури в краниоспиналния преход и да се проведе кратък литературен обзор.

Представяне на клинични случаи от нашата шпрактика:

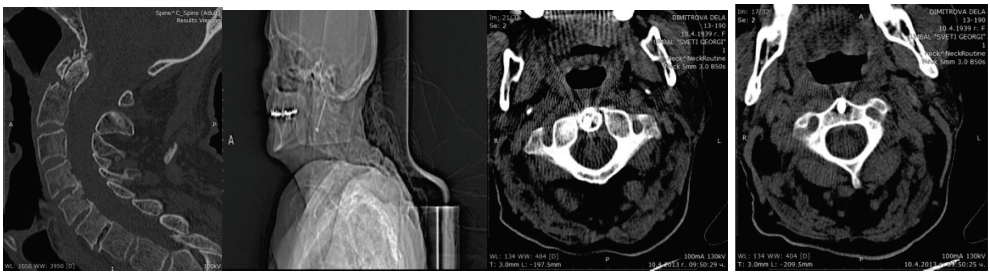
Случай 1: Мъж на 81 г. претърпял травматичен инцидент. При постъпването се установява наличие на груб вертебрален синдром в цервикална област, без отпадна неврологична симптоматика. Проведената компютърна томография (КТ) установява фрактура на Dens axis тип III-C по AO Spine. Осъществи се окципитоспинодеза с постигане на оптимална стабилност в сегмента C0-C3-C4-C5. (Фиг. №1)



(Фиг. №1)

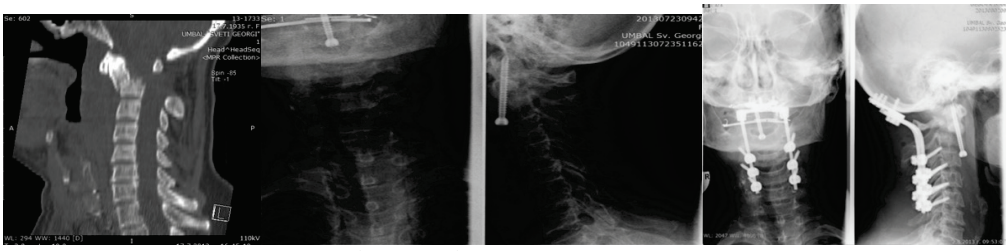
Случай 2: Жена на 74 години, претърпяла травма, с оплаквания от силни болки в цервикална област, без отпадна неврологична симптоматика. Проведената КТ установява за фрактура на Dens axis тип III-C по AO Spine. Проведе се оперативно лечение чрез фиксация

на Dens axis с 1 моноаксиален винт по Anderson и D`Alonzo. Тази оперативна техника съхранява обема на движения в кранио-вертебралният преход. (Фиг №2)



(Фиг. №2)

Случай 3: Жена на 78 години след травма. При постъпването се установява наличие на груб вертебрален синдром в цервикална област, без неврологичен дефицит. От изготвената КТ на цервикален дял се установява фрактура на С2 в основата на Dens axis, тип III-С. Проведе се двуетапно комбинирано оперативно лечение чрез преден и заден шиен достъп посредством фиксация на Dens axis по Anderson и D`Alonzo с 1 винт и окципитоспинодеза (С0-С3-4-5-6) с дефинитивна стабилизация на сегмента (Фиг №3).

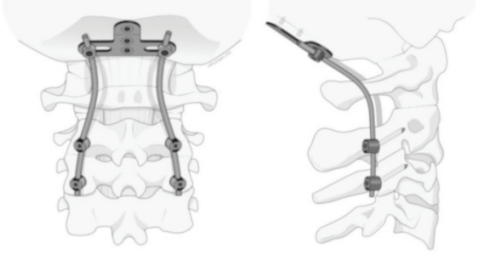


(Фиг. №3)

Обсъждане

Съвременните оперативни техники са свързани с различни видове инструментации за стабилизация на засегнатите сегменти. Някои от тези техники са:

1.Окципитоцервикална фиксация - (С0-С2; С0-С3-С4-С6).
-Имплантиране на винтова стабилизация в латералните маси (С1, С3-С7) или транспедикулна фиксация (С2 до С7) - Фиг. №4.

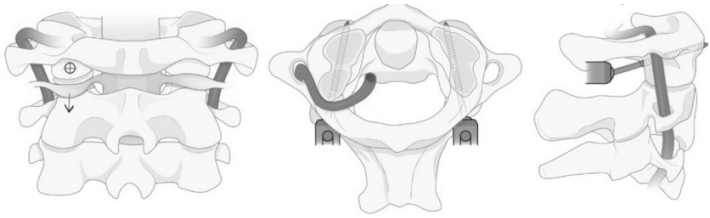


(Фиг. №4)

При тези оперативни интервенции използваме окципитална плака, която се фиксира към сквамата на окципиталната кост по срединната линия, непосредствено под протуберанция окципиталис екстерна, полиаксиални винтове, които имплантираме в латералните маси на С3, С4, С5 или С6 прешлени или транспредикуларни винтове, които също могат да бъдат поставени в С2 до С7 прешлени като алтернатива на трансмаса латералис винтовете. Дефинитивната стабилизация се извършва чрез свързването на окципиталната плака с главите на поставените винтове посредством две успоредни титаниеви пръчки.
Този вид стабилизация дава значителна стабилност на засегнатия сегмент и имобилизация, но от друга страна, ограничава обема на движения в цервикална област (Holly, L. T. and Anderson, P. A., 2017)

Други техники, които постигат стабилност и значително по-малко ограничават обема на движение в кранио-спинален преход са:

2.Фиксация по техниките на Goel, Harms, Melcher (Фиг. №5) и Magerl при фрактури на С1 и С2.

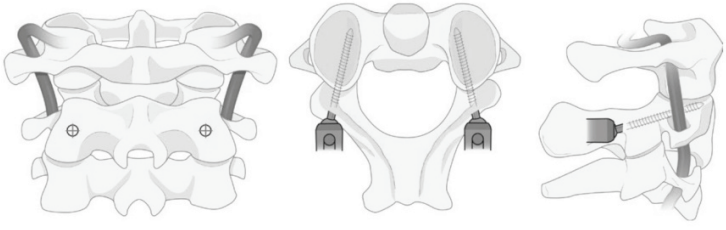


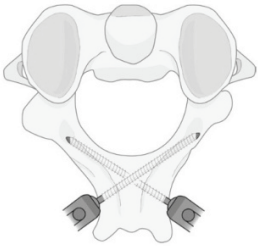
(Фиг. №5)
При техниката на Magerl входната точка за трансартикуларните винтове е латерално от медиалният край на педикула на С2. Посоката на винта е медианна с връх към предният туберкул на С1. Тази техника представлява предизвикателство в оперативното изпълнение в случаите, когато анатомичният ход на Артерия Вертебралис не е благоприятен (Holly, L. T. and Anderson, P. A. (2017)

Оперативните интервенции по техниката на Goel, Harms и Melcher са широко разпространени и прилагани рутинно. Входната точка на винтовата фиксация е средната точка на доланата латерална маса и прехода със задната дъга на С1 – № Фиг. 5.

3. Фиксация при С2 фрактури чрез моноаксиален винт /фикисращ Dens axis по Anderson и D`Alonzo (Фиг. №8), транспедикуларна техника по Judet (Фиг. №6) или трансламинарна техника по Wright (Фиг. №7).

(Фиг. №6)





(Фиг. №7)

(Фиг. №8)

Оперативната фиксация на Dens Axis по Anderson и D`Alonzo включва рентгенологична верификация на необходимият ъгъл на винта, достигане до C2/C3 междупрешленен диск, имплантиране на моноаксиалният винт с „entry point" 1-2 милиметра зад пердната повърхност на междупрешленният диск.

Трансламинарната техника на Wright е сравнително безопасна техника на стабилизация като опция на останалите техники при неблагоприятни анатомични особености като ход на Артерия Вертебралис. Предоперативно е необходимо КТ варификация на размерите на С2 с оглед фиксацията на винтове с дебелина 3,5мм/4мм. При тази техника единият винт има рострален, а другият – каудален ход, за се осигури безопасното пресичане на двата винта. (Boriani, S. and Presutti, L., 2017).

Фрактурите в кранио-вертебралният преход и горен цервикален сегмент представляват социално значима патология криеща риск от тежък неврологичен дефицит при първоначални сравнително ограничени симптоми. Това се потвърждава и от представените случаи: при всички пациенти клиниката бе водена от груб вертебрален синдром в цервикална област, без отпадна неврологична симптоматика. Това от своя страна крие рискове от закъснение в диагностиката, подценяване на травмата и неправилно лечение. Правилната оценка на фрактурата и изборът на най-подходящо оперативно лечение е ключово за лечението на патологията.

Заключение

Отличното познаване на анатомията, биомеханиката и оперативните техники са от основно значение за благоприятният изход от проведеното оперативно лечение. Подходът към всеки пациент следва да бъде индивидуален като се извършва цялостна оценка на фактори като характер на фрактурата, състояние на лигаментарният апарат и костна плътност.

Библиография

1. (Platzer et al, 2007), Surgical treatment of Dens fractures in Elderly patiens, The Journal of Bone and Joint surgery, 2007;89:1716-22 • doi:10.2106/JBJS.F,00968
2. Mitchel B. Harris, Mortality in Elderly Patients After Cervical Spine Fractures, The Journal of Bone and Joint surgery. 2010:92:567-74 • doi:10.2106/JBJS.I,00003
3. Boriani, S. and Presutti, L. (2017) *Atlas of Craniocervical Junction and Cervical Spine Surgery*, *Atlas of Craniocervical Junction and Cervical Spine Surgery*. doi: 10.1007/978-3-319-42737-9.
4. Bozkurt, A. *et al.* (2010) 'from Severe Burn Injury', pp. 978–983. doi: 10.2106/JBJS.I.
5. H., M. *et al.* (2007) 'The in vivo isometric point of the lateral ligament of the elbow',

Journal of Bone and Joint Surgery - Series A, 89(9), pp. 2011–2017. doi: 10.2106/JBJS.F.
6. Holly, L. T. and Anderson, P. A. (2017) *Essentials of spinal stabilization*, *Essentials of Spinal Stabilization*. doi: 10.1007/978-3-319-59713-3.
7. Omeis, I. *et al.* (2009) 'Surgical treatment of C2 fractures in the elderly: A multicenter retrospective analysis', *Journal of Spinal Disorders and Techniques*, 22(2), pp. 91–95. doi: 10.1097/BSD.0b013e3181723d1b.
8. Shi, J. (2018) *Anatomy Atlas and Interpretation of Spine Surgery*, *Anatomy Atlas and Interpretation of Spine Surgery*. doi: 10.1007/978-981-10-5906-3.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

УДОВЛЕТВОРЕНОСТ НА ПАЦИЕНТИТЕ ОТ ПРЕСТОЯ В БОЛНИЦА ЗА ПРОДЪЛЖИТЕЛНО ЛЕЧЕНИЕ И РЕХАБИЛИТАЦИЯ „КАЛЕРОЯ“- ВМА – ХИСАР

Александър Александров
Болница за продължително лечение и рехабилитация „Калероя“- ВМА – Хисар

PATIENTS SATISFACTION WITH THE STAY IN HOSPITAL FOR LONG-TERM TREATMENT AND REHABILITATION "KALEROYA" - MILITARY MEDICAL ACADEMY - HISAR

Alexander Alexandrov
Hospital for long-term treatment and rehabilitation "Kaleroya" - MMA - HISAR

Abstract

Rehabilitation as an area of health plays an important role because of its special task. In the multidimensionality of rehabilitation, the patient as an individual is in the spotlight. In the recent studies, the staff point of view is part of an overall assessment of patient satisfaction.

The purpose of this article is to determine the level of satisfaction of patients during their hospital stay according to medical specialists in the Hospital for long-term treatment and rehabilitation "Kaleroya".

Material and methods: The study was conducted at the Hospital for Long-term Treatment and Rehabilitation "Kaleroya" - Military Medical Academy - Hisar in the period April - May 2019. In the survey participated 99 persons aged 23 to 68 (mean age 49.83 ± 1.099). Some aspects related to patient stay in the hospital were investigated.

Results: We found a high level of patient satisfaction according to point of view of the hospital's medical specialists. Employees believe that patients have a very good appreciation of the general condition and materially technical facilities and investments of the hospital (89.9%), which is proved by the increasing number of visitors.

Conclusion: Relationships between healthcare specialists and patients are the core of the rehabilitation process and have a significant impact on its structure. Patients satisfaction is an important resource of improvements in the operation and organization in the rehabilitation hospitals.

Keywords: rehabilitation, patient satisfaction, staff evaluation

Въведение

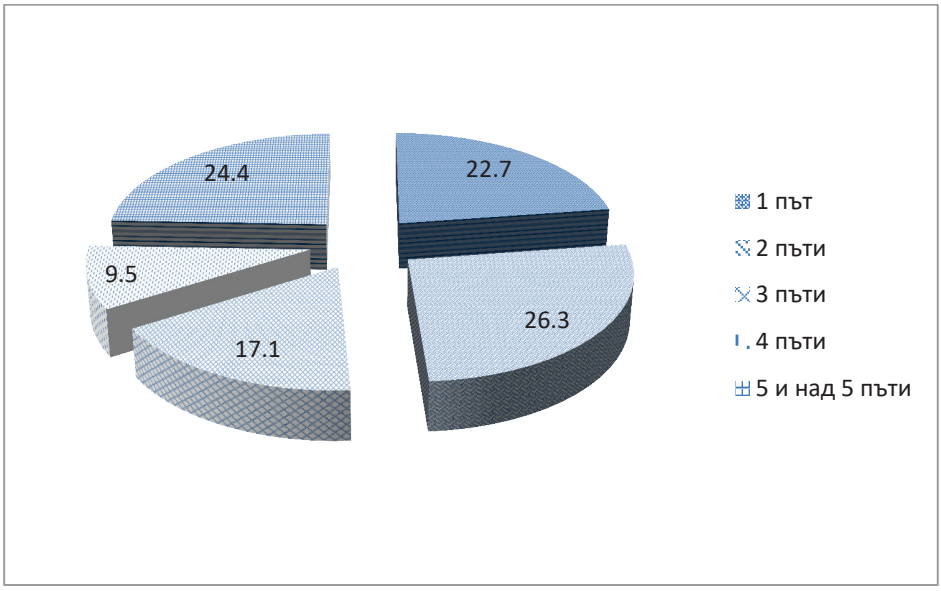
Рехабилитацията като област на здравеопазването играе важна роля поради своята специална задача. В многоизмерността на рехабилитацията пациентът като индивид заема централен етап. В съвременните проучвания гледната точка на персонала е част от общата оценка на удовлетвореността на пациентите.

Целта на настоящата статия е да се установи степента на удовлетвореност на пациентите от престоя по мнение на медицинските специалисти от Болница за продължително лечение и рехабилитация "Калероя"- ВМА .

Материал и методи: Изследването е проведено в Болница за продължително лечение и рехабилитация "Калероя"- ВМА – Хисаря в периода април - май 2019 г. В анкетата участват 99 служители на възраст от 23 г. до 68 г. (средна възраст 49.83 ± 1.099). Изследвани са някои аспекти (медицински грижи, рехабилитационни процедури, обслужване, хранене и свободно време) свързани с удовлетвореността от престоя на пациентите в болницата.

Резултати и обсъждане

Установихме висока степен на удовлетвореност на пациентите според мнението на медицинските специалисти от болницата. Служителите смятат, че пациентите оценяват много добре общото състояние и материално-техническата база на болницата (89.9%), доказателство е факта, че едва 22.7% от пациентите посещават болницата за първи път (фиг.1) и непрекъснато се увеличава броя на желаещите да я посещават.



Фигура 1. Честота на посещение на Болницата за продължително лечение и рехабилитация „Калероя“

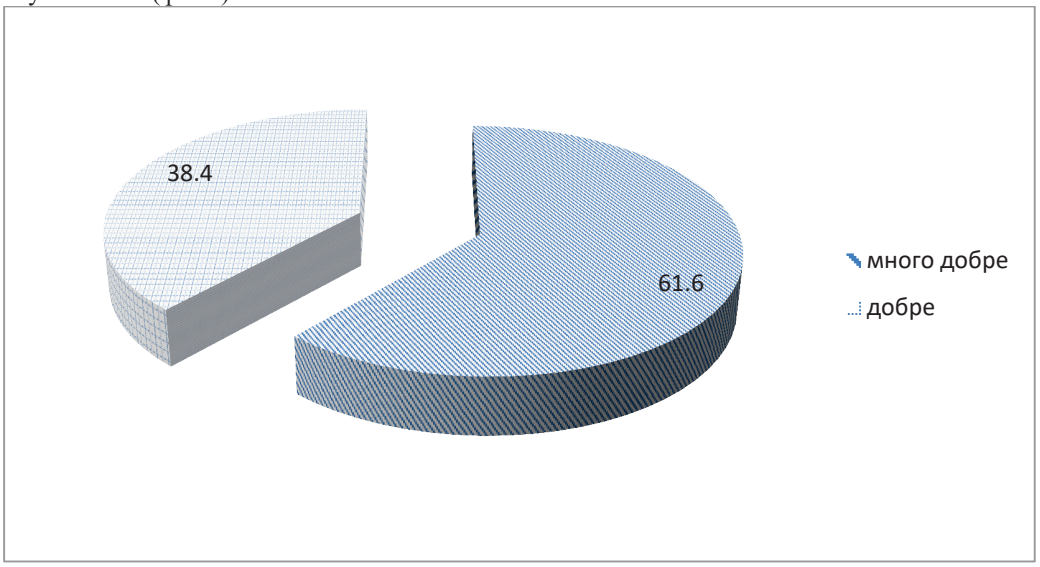
Медицински грижи

Всички пациенти на болницата преминават през задължителен преглед от лекар при приемане и изписване. Според служителите много добра (76.8%) и добра (23.2%) оценка получават лекарските грижи за пациентите. По време на престоя на пациентите е осигурен непрекъснат контакт с лекар, което допълнително повишава тяхната удовлетвореност и спокойствие.

Рехабилитационните процедури са задължителен елемент при лечението на пациентите в болницата. Тяхното разпределение се осъществява с помощта на информационна система, която е създадена за нуждите на комплексното обслужване и подобряване организацията на работа между отделните звена.

Според служителите на болницата пациентите оценяват много добре 79.8% и добре 20.2%. *проведените процедури* (разпределение на часове, видове процедури и тяхното извършване).

Разпределението на часовете за процедури е необходимо да бъде съобразено с последователността за тяхното изпълнение и натовареността на рехабилитационните звена. Освен това адекватното разпределение оказва оптимално натоварване на специалистите и им осигурява достатъчно време за обслужване на пациентите. Установихме, разпределението е получава само много добра (61.6%) и добра (38.4%) оценка отстрана на служителите (фиг.2).



Фиг.2 Удовлетвореност от разпределението на процедуррите

Нито един от участниците в проучването не е изразил неудовлетвореност, което е доказателство, че в болницата съществува отлична организация на рехабилитационния процес.

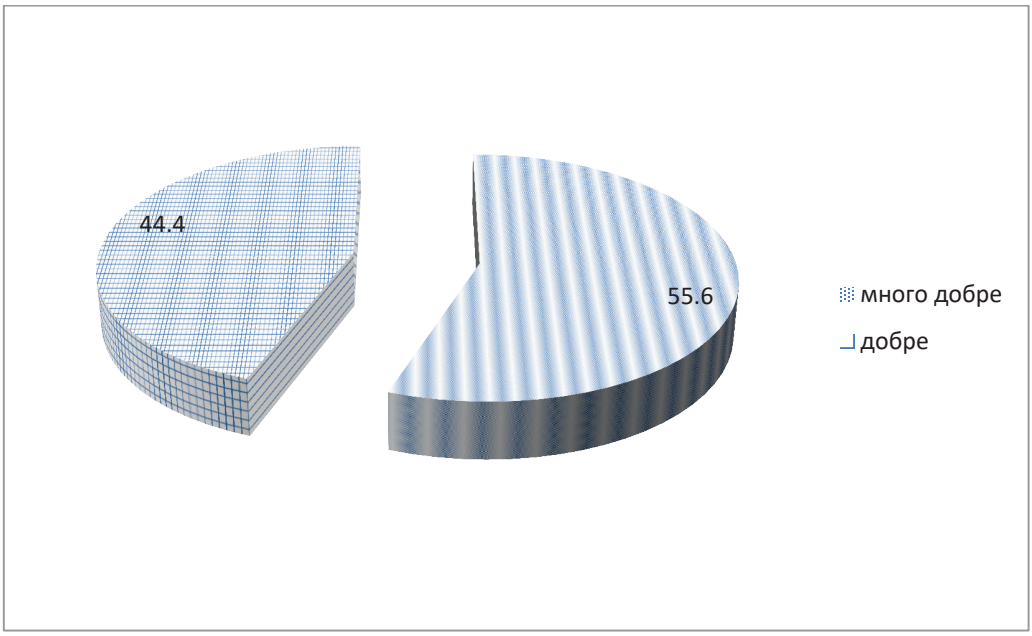
Обслужване на персонала

Прави впечатление, че обслужването на персонала също получава много добра (81.8%) и добра (18.2%) оценка. Обслужването на регистратурата е свързано с приемане на цялата документация на пациента, както и организация на неговото настаняване и медицинско обслужване. Отново преобладават отговорите с много добра 73.7% и добра 26.3% оценка.

Хранене и свободно време

Изхранването на пациентите се осъществява на смени. Приготвянето на храната е съобразено с определен хранителен режим, който се изписва от лекуващия лекар. Качеството на храната за пациентите получава много добра (55,6%) и добра (43.4%) оценка според служителите, както и обслужването в столовата – от 67.7% оценено като много добро и добро от 31.3%.

Болницата предоставя редица възможности за организация на свободното време на пациентите – разходки в отлично поддържан парк, телевизия, библиотека, посещение на плувен басейн (открит и закрит), сауна, парна баня, фитнес, тенис на маса. Освен това пациентите са информирани за всички събития, които се провеждат на територията на гр. Хисаря. Оценката, която дават служителите е много добра (55.6%) и добра (44.4%) (фиг.3).



Фиг. 3 Удовлетвореност от организацията на свободното време

При анализа на резултатите прави впечатление, че всички участници дават предимно „много добра“ и „добра“ оценка на различните аспекти на удовлетвореността. Установихме, че респондентите с друго образование дават значително по-ниска оценка на удовлетвореността на пациентите p=0.024 (χ^2=7.44). Подобни резултати са получили Бакова и кол. в свои проучвания на удовлетвореността на пациентите в Специализирани болници за рехабилитация през 2015 г.(Bakova,2013; Бакова, 2015).

След реформите в здравната система пред болниците за рехабилитация са поставени по-високи стандарти на работа и качество. Освен това чрез съкращаване на престоя в болниците за активно лечение значително се увеличи търсенето на възможности за продължително лечение. Това налага необходимостта от разработване на програми за осигуряване на качеството, в които разглеждането на удовлетвореността на пациента играе основна роля (Blatt & Kleinfeld, 2002; Dorenburg & Tiefensee, 2000; Schliehe, 1994). През последните години значително се увеличи броя на болниците за рехабилитация, с относително висок дял на частните доставчици, което придава допълнително значение на чисто пазарния аспект на профилирането в сравнение с конкуренцията в контекста на осигуряване на качеството (Jacob, 2002; Raspe et al., 1996). Следователно удовлетвореността на пациентите е неразделна част от осигуряване за качеството в областта на рехабилитацията.

Проучванията на удовлетвореността на пациентите са важен ресурс за подобренията в дейността и организацията на болниците за рехабилитация. Те трябва да бъдат използвани като отправна и крайна цел за подобряване на качеството.

Заключение: Взаимоотношенията между медицинските специалисти и пациентите са в центъра на рехабилитационния процес и оказват съществено влияние върху неговата структурата. Удовлетвореността на пациентите е важен ресурс за подобренията в дейността и организацията на болниците за рехабилитация.

Литература

Бакова Д, и кол. (2015). Удовлетвореност на пациентите от организацията и провеждането на рехабилитация в Специализирани болници за рехабилитация – Национален комплекс ЕАД. Управление и образование, Бургас, том XI (5), 84-87.

Бакова Д, Матева Н, Килова К. (2013). Развитие на функционалните способности в ежедневието след рехабилитация на пациенти с увреждане на междупрешленни дискове в поясен отдел с радукулопатия. Научни трудове на Съюза на учените в България-Пловдив, серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина, т.XIV, 196-200.

Blatt, O. & Kleinfeld A. (2002). Qualitätssicherung in der medizinischen Rehabilitation durch die gesetzliche Krankenversicherung. Gesundheitssport und Sporttherapie 18, 94-100.

Dorenburg, U. & Tiefensee, J. (2000). Qualitätssicherung in der medizinischen Rehabilitation. In J. Bengel & U. Koch (Hrsg.). Grundlagen Rehabilitationswissenschaften: Themen, Strategien und Methoden der Rehabilitationsforschung. Heidelberg: Springer.

Jacob, G. (2002). Patientenzufriedenheit in der medizinischen Rehabilitation. Eine Studie zur Konstruktvalidität. J. Bengel & W. H. Jäckel (Hrsg.). Rehabilitationswissenschaften, Rehabilitationspsychologie, Rehabilitationsmedizin, Band 3, Regensburg: Roderer Verlag.

Raspe, H., Voigt, S., Herlyn, K., Feldmeier, U. & Meier-Rebentisch, K. (1996). Patienten-„Zufriedenheit“ in der medizinischen Rehabilitation – ein sinnvoller Outcome-Indikator? Gesundheitswesen, 58, 372-378.

Schliehe, F. (1994). Das Reha-Qualitätssicherungsprogramm der gesetzlichen Rentenversicherung – Perspektiven und Ziele. Deutsche Rentenversicherung, (11), 745-750.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

РЕЦИДИВИРАЩ ЕНТЕРОКОЛИТ, ПРЕДИЗВИКАН ОТ CLOSTRIDIUM DIFFICILE ПРИ ПАЦИЕНТИ С МНОЖЕСТВО РИСКОВИ ФАКТОРИ (КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ)

Петър Василев[1,2], Ели Христозова[3,4], Мариана Мурджева[3,4], Марияна Стойчева[1,2]

1. Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, МФ, МУ – Пловдив; 2. Клиника по инфекциозни болести и паразитология, УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив. 3. Катедра по Микробиология и имунология, ФФ, МУ – Пловдив;4. Лаборатория по Микробиология, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив.

RECURRENT CLOSTRIDIUM DIFFICILE-ASSOCIATED ENTEROCOLITIS IN PATIENTS WITH MUTIPLE RISK FACTORS (CLINICAL CASE REPORT)

Petar Vasilev [1,2], Eli Hristova[3,4], Mariana Murdjeva[3,4], Mariyana Stoycheva[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. 3. Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Pharmacy, MU Plovdiv; 4. Laboratory of Microbiology, University Hospital "St George", Plovdiv.

Abstract

***Clostridium difficile*-associated colitis (CDAC) relapses occur from 15%-35% in patients after an initial episode, but subsequent relapses usually occur in 45%-65% of the cases. We present cases of CDAC in hospitalized patients with recurrent course of the disease. Clinical and epidemiological analysis, clinical-laboratory, microbiological and imaging methods are used. *Clostridium difficile* Toxin-A/B in the stool was proven by ELISA. First case. 85 years old male, with diarrheal syndrome (DS) one month after a fracture of the left femoral neck. Toxin-A/B on *Clostridium difficile* in the stool. He`s treated with Vancomycin for six days. One month thereafter with recurrence, he`s treated with Vancomycin for two weeks. Second case. 46 years old female, with DS ten days after abdominal surgery and proven toxin-A/B in the stool sample. She`s treated with Vancomycin for six days. Three days later occured first recurrence. Positive toxin-A/B has been demonstrated and she was treated with Vancomycin**

for ten days. Two days later she was treated with Metronidazole for two weeks, because DS occured again. 92 years old female, with DS one week after pneumonia, treated with Ceftriaxone for seven days. Proven toxin-A/B has been demonstrated and she was treated with Metronidazole for twelve days. Three weeks thereafter occured recurrence. Toxin-A/B has been proven ant the patient was treated with Vancomycin for fourteen days. The risk factors, early diagnosis and adequate therapy are crucial for the course and outcome of the disease.

KEY WORDS: *Clostridium difficile*-associated colitis, recurrent course.

Въведение. Рецидивите на предизвикания от *Clostridium difficile* колит (CDAC) обичайно се представят с повторение на първоначалните симптоми, в рамките от няколко дни (3-10) до 2 месеца след преустановяване на селективната терапия (най-често Metronidazole, Vancomycin, Fidaxomicin) (Louie, 2011). Пациентите се повлияват от повторното прилагане на същия химиотерапевтик. Въпреки това в около 50% от случаите се наблюдава нов рецидив. След първия рецидив на CDAC честотата на рецидивите е между 15% и 35% и прогресивно нараства след всеки следващ с 45% до 65% (Cohen, 2010, Gerding, 2008).

Цел. Целта на настоящата работа е да се представят три клинични случая на CDAC с рецидивиращ ход, с оглед анализ на причините и възможните решения за превенция.

Материали и методи. Използвани са методите на клиничен и епидемиологичен анализ, клинично-лабораторни, микробиологични (копрокултура, ELISA), молекулярно-биологични (PCR) и образни изследвания.

Резултати и обсъждане. Клиничен случай 1. С.С.С., мъж на 85г., който по повод на травматична Fractura coli femoris sinistra subcapitata е хоспитализиран от 30.11-7.12.2017г. в Клиника по ортопедия и травматология, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив. Осъществена е частична смяна на лява тазобедрена става. В следоперативния период получава Cefotaxim за 6 дни, последван от Clindamycin за 5 дни. В периода 7-14.12.2017г. е включен в рехабилитационна програма в Клиника по физикална и рехабилитационна медицина, като по време на престоя отключва диариен синдром с 5-6 течно-кашави изхождания/24h. Проведено е лечение в домашно-амбулаторния условия с пробиотик, запичащи и Clindamycin. Поради недостатъчно повлияване, от 31.12.2017г. до 6.01.2018г. е хоспитализиран в Клиника по инфекциозни болести, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив. Постъпва в средно-тежко общо състояние с умерена интоксикация и дехидратация II-ра степен, сух, обложен език, артериално налягане – 105/40mmHg. Сърдечна честота 86/min, дифузно болезнен корем при палпация, ускорена чревна перисталтика, с наложен уринарен катетър, макроскопска хематурия; невъзможна походка с ограничени движения за лява тазобедрена става. От лабораторните изследвания се установява анемичен синдром, левкоцитоза с неутрофилия, ускорена СУЕ, диселектролитемия, хипопротеин- и хипоалбуминемия, албуминурия и изобилие от левкоцити, еритроцити, и наличие на бактерии в седимента на урината. Болният е с придружаващи заболявания: Hypertonia arterialis, Stenocardia, Prostatic hyperplasia. При дехоспитализацията персистира анемичният синдром, стойностите на левкоцитите и на наутрофилите са нормални, възстановен е електролитният баланс. Диагнозата *CDAC* се верифицира чрез доказване на положителен Токсин A/B на *Clostridium difficile* във фекална проба и чрез PCR се идентифицира бактериален щам gluD+/tcdB+, неопределен риботип. Микробиологичното изследване за патогенни чревни микроорганизми е отрицателно. Приложено лечение с глюкозо-солева реанимация, антибиотик Ciprofloxacin 500mg 2x1 tabl per os за 7 дни и Vancomycin

4x125mg per os за 7 дни, запичащи, ензими, пробиотик и диета. Един месец след изписването при пациента отново възниква диариен синдром. Прилага се повторно лечение с перорален Vancomycin 4x125mg и пробиотик (Omni biotic 10) за 14 дни в домашно-амбулаторни условия. Изследва се фекална проба за Токсин А/В на *Clostridium difficile*, която е отрицателна двукратно – в началото, няколко дни след приложеното лечение и след неговият край. **Клиничен случай 2**. Е.Г.И., жена на 46г., от 14.01.2019г. до 25.01.2019г. хоспитализирана в Отделение по обща урология, УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“ - София, с Дг. Ендометриоза на ректовагиналния септум и на вагината. Хидронефроза със стриктура на уретера. Претърпява оперативно лечение с много голям обем и сложност: либерация на десен уретер и премахване на голяма яйчникова киста, поради ендометриоза на десен яйчник, тотална лапарохистеректомия. Терапевтичният комплекс в следоперативния период включва Piperacillin/Tazobactam, Cefuroxime, Clexane, биопродукти, симптоматични средства. По време на болничния престой е регистрирана субфебрилна температура и диариен синдром – 6-7 течни, зелени изхождания/24h и болки в корема преди дефекация. След изписване дефекациите намаляват за няколко дни, пациентката преминава на разширена диета и диарийният синдром се обостря, придружен с много силна коремна болка. На 10.02.2019г. е хоспитализира в Клиника по гастроентерология. Във фецес се доказва Токсин А/В Clostridium difficile. Приложена терапия с Vancomycin и пробиотик (Omni biotic stress repair и Enterol) за 6 дни с подобрение. Контролна проба за Токсин А/В на Clostridium difficile е отрицателна. На 2.03.2019г. възниква първи рецидив на ентероколит. Във фецес се доказва Токсин А/В. Прилага се същата терапия Vancomycin и пробиотик (Omni biotic stress repair и Enterol) за 10 дни до 12.03.2019г. От 13.03.2019г. пациентката е с по 3 зелени, течно-кашави дефекации, с примеси на слуз. Започва лечение с Metronidazole 500mg 3x1tabl per os и пробиотик (Omni biotic 10), което продължи 14 дни. Контролна проба за Токсин А/В на Clostridium difficile е (-) отрицателна. Няма последващ рецидив. **Клиничен случай 3.** Т.М.М., жена на 92г. хоспитализирана във Вътрешно отделение, МБАЛ-Раковски с Dg. Pneumonia от 6.08.2019 до 14.08.2019г. Провежда лечение с Ceftriaxone 1x2g i.v. за 7 дни, Dexamethasone, Erdosteine, Perfalgan, след което се изписва в дома с препоръки за продължаване на лечението с Cefixime 400mg за 5 дни. 4-5 дни след края на антибактериалната терапия заболява с фебрилитет до 39,2°C и многократни воднисти изхождания. Хоспитализирана в Клиника по инфекциозни болести и паразитология, УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив от 27.08.2019 до 3.09.2019г. Придружаващи заболявания: Hypertonia arterialis, Anaemia, Cholecystitis chronica calculosa, Dysplasia gravis vulve. St. post vulvectomiam radicalis. St. post Ca glandulae mammae sinistra. Recostructio circi vaginae. Carcinoma coeci. Hemicolectomia dextra. Ileotransversoanastomosis latero-laterale. Strictura urethrae – наложен ПУК. При хоспитализацията е в тежко общо състояние, с профузни, обилни, течно-кашави изхождания 10-15/24h, с примеси на слуз, II-ра степен на дехидратация и умерена интоксикация, със сух език, обложен с бял налеп, артериална хипотония 61/32mmHg, нормофреквентна сърдечна дейност – 80/min, корем палпаторно болезнен около пъпа, ускорена чревна перисталтика и олигурия. Лабораторни изследвания: анеминчен синдром, неутрофилия, ускорена СУЕ, диселектролитемия, повишени азотни деривати, хипопротеин- и хипоалбуминемия, повишен CRP. Абдоминална Ro графия - не се установяват сенки от свободен газ, наличие на единична хидроаерична сянка. Диагнозата се верифицира чрез доказване на Токсин А/В на Clostridium difficile. Терапевтичният комплекс включва режим и диета, водно-солева реанимация, антибактериално лечение: Metronidazole 500mg 3x1tabl per os за 7 дни и Ceftriaxone 1x2g i.v. за 7 дни, запичащи, ензими, пробиотик, Clexane, Dopamine, Quamatel. Микробиологично изследване за патогенни чревни микроорганизми е отрицателно. Пациентката се изписва в дома с препоръка за продължаване на лечението с Metronidazole 500mg 3x1tabl per os за 5 дни. Три седмици след края на терапията се почувствала отпаднала, с 3-4 течно-кашави изхождания с примеси на слуз. Постъпва за втори път в клиниката (27.09.2019 - 3.10.2019г) в средно тежко общо състояние, с умерена интоксикация и дехидратация II-ра степен, сух, обложен език,

артериално налягане – 112/57mmHg, сърдечна честота 90/min, ускорена чревна перисталтика, наложен ПУК. От лабораторните изследвания: анемичен синдром, левкоцитоза с неутрофилия, ускорена СУЕ, диселектролитемия, повишени азотни деривати, повишено CRP, изобилие от левкоцити и наличие на бактерии в седимента на урината. При изписването персистира анемичният синдром, левкоцитите и неутрофилите са нормални, възстановен е елестролитният баланс. Диагнозата е верифицирана чрез доказване на Токсин A/B на Clostridium difficile. Микробиологичното изследване за патогенни чревни микроорганизми е отрицателно. Терапевтичният комплекс включва режим и диета, водно-солева реанимация, антибактериално лечение: Ciprofloxacin 500mg 2x1 tabl per os за 7 дни и Vancomycin 4x125mg per os за 7 дни, запичащи, ензими, пробиотик. Пациентката се изписа в дома с препоръка за продължаване на лечението с Vancomycin 4x125mg per os за 8 дни. Контролна фекална проба за Токсин A/B на Clostridium difficile е отрицателна.

Заключение. *Clostridium difficile*-асоцииранатa диария, трябва да се подозира и активно да се търси при пациенти с рискови фактори: предхождащ прием на антибактериални лекарствени средства, предхождаща хоспитализация, възраст над 65 години, имуносупресия, хирургични и инвазивни процедури, коморбидитет, химиотерапия, перипартален период. Тримата пациенти имат множество рискови фактори, които са предпоставка за възникване на CDAC с рецидивиращ ход. Двама от тях са на възраст над 65г., с повече от 3 придружаващи заболявания, и са с предшестващи хирургични и инвазивни процедури. При всички има прием на антибактериални лекарствени средства. Комплексното микробиологично изследване за *Clostridium difficile* от фекални проби със скриниращ метод (ELISA), култивиране и генетични тестове за доказване на гени за токсигенност и риботипиране има висока диагностична стойност. Рисковите фактори, ранната диагноза и адекватна терапия са решаващи за хода и изхода на CDAC.

Библиография.

1. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al: Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium diffiile* infection. N Engl J Med 2011; 364:422-431.
2. Cohen SH, G. D. (2010). Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol., 31:431–455.
3. Cohen SH, G. D. (2010). SHEA-IDSA guideline: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol, 31:431-455.
4. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr: Treatment of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008;46:S32-S42.
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. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ГАНГРЕНОЗНИЯ ПЕРФОРАТИВЕН АПЕНДИЦИТ

Димитър Хаджиев[1], Джевдет Чакъров[1], Евгений Мошеков[2], Елена Хаджиева[1], Александар Сарпанов[1], Бойко Атанасов[1]
Медицински Университет – Пловдив, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД
Катедра по пропедевтика на хирургическите болести
Първа клиника по хирургия1, Детска клиника по хирургия2

DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF GANGRENOUS PERFORATED APPENDICITIS

Dimitar Hadzhiev[1], Dzhevdet Chakarov[1], Evgeniy Moshekov[2], Elena Hadzhieva[1], Aleksandar Sarpanov[1], Boyko Atanasov[1]
Medical University-Plovdiv, University Hospital "St.George "
Department of Propedeutics of Surgical Diseases
First Clinic of Surgery1, Pediatric Surgery Clinic2

Abstract: Introduction: Acute appendicitis is a main reason for emergent hospitalization and surgery in the surgical wards, with its perforated clinical form occurring in 5-6% of these cases. **Aim:** To analyze diagnostic difficulties and to study the specifics in the operative treatment of gangrenous perforated appendicitis (GPA). **Material and Methods**: For the 5-year period (2014 - 2018), 104 GPA patients were diagnosed and treated. The males were 73 (70.19%) and the females 31 (29.81%), with gender ratio being 2.35 to 1, with an average patient age of 54 years ± 5.2 years. With local peritonitis were diagnosed 16 patients (15.38%), with diffuse peritonitis 67 patients (64.43%) and with total peritonitis - 21 patients (20.19%). **Results and Discussion**: Perforated appendicitis is the most severe form of appendicitis, occurring mainly due to delayed hospitalization and diagnostic omissions. Depending on the location of the appendicular perforation, patients are allocated as follows: at the apex in 59 patients (56.73%), in the median part in 27 patients (25.96%) and at its base in 18 patients (17.31%). Typical appendectomy was performed in 68 patients (65.38%) and retrograde appendicectomy was performed in 36 patients (34.62%). Two patients died (lethality 1.92%). **Conclusions**: Timely surgery for acute appendicitis is the only way to reduce the incidence of perforation and subsequent purulent complications.
Keywords: Acute appendicitis, perforation, treatment

Въведение: Острият апендицит е основна причина за спешна хоспитализация и операция в хирургичния стационар, като риска за това е 8,6% при мъжете и 6,7% при жените (1). Основният фактор за неговата поява е настъпването на обструкция в просвета му, водеща до увеличение на вътрелуменното налягане и бързо размножаване на бактериалната флора. Нарастващия застой и раздуване на апендикса водят до тромбоза на съдовете, след което настъпва некроза на стената с последваща перфорация. Понастоящем оперативно от апендицит се лекуват 10 на 10 000 души, като перфорацията се среща в 5-6% от тези случаи (2).

Цел: Да се анализират диагностичните затруднения и да се проучат особеностите при хирургичното лечение на гангренозния перфоративен апендицит (ГПА).

Материал и методи: За 5-годишен период (2014 – 2018 г) са диагностицирани и лекувани 324 болни с различни форми на перфоративен перитонит. От тях 104 /32,10%/ пациента са били с перитонит предизвикан от ГПА. Въз основа на клиничния материал е извършен ретроспективен анализ на пред-, интра- и постоперативните данни, с разпределение по пол и възраст на пациентите, симптоматиката, диагностичните трудности и изхода от заболяването. Пациентите са на възраст от 10 до 92 години, от които мъжете са 73 / 70,19%/, а жените 31/29,81%/. Съотношението мъже : жени е 2,35 към 1, при средна възраст на болните 54 год. ± 5,2 г.

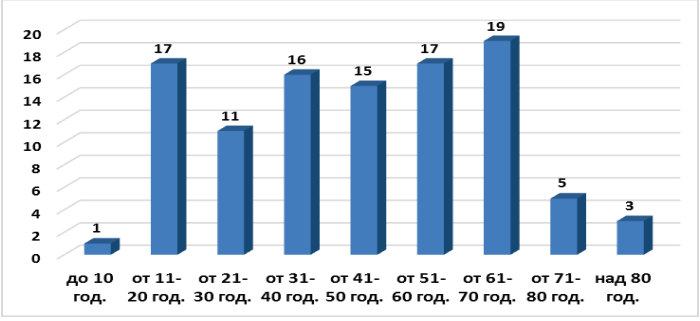
Съобразно интраоперативните данни за разпространеността на възпалителния процес в перитонеалната кухина с данни за местен перитонит са 16 болни /15,38%/ , с разпространен перитонит 67 болни /64,43%/ и с тотален перитонит – 21 болни /20,19%/ /фигура № 1/.

Фигура № 1. Разпределение на пациентите с ГПА според вида и разпространеността на перитонита

Проучени са данните за клиничната симптоматика, лабораторните изследвания, интраоперативната находка, хирургичното лечение, усложненията и изхода от заболяването.

Разпределението на пациентите с ГПА по възрастови групи е както следва: до 10 год. - 1, от 11-20 год. - 17, от 21-30 год. - 11, от 31-40 год. - 16, от 41-50 год. - 15, от 51-60 год.- 17, от 61-70 год. - 19, от 71-80 год. - 5 и над 80 години - 3 /фигура № 2/.

Тези данни показват, че ГПА се среща по-често при мъже в най-активната и трудоспособна възрастовата група от 31 до 70 години с общо 67 болни /64,42%/.



Фигура №2. Разпределение на пациентите с ГПА по възраст

Резултати и обсъждане: Острият апендицит се характеризира с голямо разнообразие и вариабилност на клиничните форми, което нерядко способства за диагностичните трудности. Перфорираният апендицит най-често е последица на

несвоевременно лекувано остро деструктивно възпаление (3). След настъпване на гангренозно възпаление на апендикса най-често последва перфорация на същия, като след това състоянието на пациента рязко и прогресивно се влошава. ГПА е най-тежката форма при възпаление на апендикса, настъпващ основно поради забавена хоспитализация и диагностични пропуски (4,5). Оплакванията при пациентите с ГПА са характерни с прояви на местни и общи симптоми. При настъпването на перфорацията болезнеността и перитонеалното дразнене започват да се разпространяват и генерализират по целия корем. Водещият симптом е коремната болка, която става много силна, интензивна и постоянна. Общите симптоми се дължат на настъпващата интоксикация - фебрилитет, обща слабост, безапетитие, гадене, главоболие и изпотяване (6). Общото състояние е силно увредено, болният е с тахикардия, хипотония, без налична чревна перисталтика и с последващо балониране на корема. Атипичните прояви при перфорирал апендицит се срещат в случаите, когато симптоматиката е слабо проявена, особено при нехарактерно начало и вяло протичане на заболяването. Затруднената диагностика най-често се среща при деца, възрастни болни и при наличие на изразени придружаващи заболявания (7,8,9). Нерядко това се дължи също на нехарактерна и атипична локализация на възпаления апендикс, особено когато е разположен тазово, ретроцекално или ретроперитонеално (10). В тези случаи болните са хоспитализирани с други диагнози като субилеус, остър холецистит, усложнена дуоденална язва, бъбречна криза, усложнена дивертикулоза на колона и др. В зависимост от мястото на апендикулярната перфорация пациентите се разпределят както следва: на върха при 59 болни /56,73%/, в средната част при 27 болни /25,96%/ и в неговата основа при 18 болни /17,31%/. Наличие на стерколит в мястото на перфорацията е установено при 11 болни /10,58%/. Когато перфорирали апендицит не се оперира своевременно се развиват други абдоминални усложнения като периапендикуларен абсцес, междугънъчни абсцеси и перфоративен перитонит, а при липса на своевременно лечение може да се стигне до абдоминален сепсис (11). В някои случаи деструктивният апендицит може да се отграничи от оментума и други тънкочревни бримки, като сформира периапендикуларен абсцес. Това образувание е достъпно за палпация и може лесно да се диагностицира с КАТ и ехография на корема (12). Периапендикуларният абсцес при усложнено протичане най-често вторично перфорира в перитонеалната кухина, като клиниката е идентична с тази на перфорирали апендицит(13). От параклиничните изследвания се установява умерена левкоцитоза – 12-18 x10 g/l. Изследване на урината показва дали има наличие на еритроцити (бъбречна криза) или левкоцити (уринна инфекция). От инструменталните изследвания УЗД на корема е лесен, бърз и достъпен метод за предоперативна диагностика, като в комплицирани случаи може да се наложи извършване на КТ на корема (14,15). Трябва да се отбележи, че КАТ на корема се прилага рутинно и задължително в САЩ дори в началния стадий при съмнение за остър апендицит, без бременните жени (16). След диагностицирането на острия апендицит с перфорация, апендицектомията се извършва незабавно. Само при силно увредени болни със сърдечни проблеми, декомпенсиран захарен диабет, напреднала интоксикация, септичен шок, абдоминален сепсис и полиорганна недостатъчност е провеждана краткотрайна 1-2 часа предоперативна подготовка съвместно с реаниматор-анестезиолог (17,18,19). Оперативният достъп при ГПА е винаги съобразен с клиничната симптоматика, общото състояние, придружаващите заболявания, като при всичките 105 оперирани болни е извършена апендицектомия с дренаж. Обичайният разрез по Roux е приложен при 63 пациенти /60,58%/, параректалния разрез по Lenander е използван при 15 /14,42%/ и долна срединна лапаротомия при 26 /25%/. Широка лапаротомия е използвана при всеки 4- ти болен, поради данните за разпространен перфоративен перитонит и неясната диагноза, като този достъп спомага за адекватна евакуация на гнойния ексудат, премахване на налепите и правилната санация на перитонеалната кухина. Много е характерно, че при ГПА винаги има трудности при обработката на апендикуларния чукан и неговото надеждно обшиване. Основна причина за това е наличния тифлит в областта на цекума, който е установен при 72 /69,23%/ пациенти. Типична апендицектомия е извършена при 68 болни /65,38%/, а

ретроградна апендицектомия е приложена при 36 болни /34,62%/. Дренирането е задължително при перфорираlия апендицит, като винаги дреновете се поставят извън оперативната рана (20,21). В зависимост от разпространеността и продължителността на перитонита са използвани следните методи за завършване на хирургичната намеса: затваряне на предната коремна стена с дренаж при 87 болни /83,66%/, програмирана релапаротомия по показания при 9 /8,65%/ и лапаростомия с ревизия и етапен лаваж при 8 болни /7,69%/(22). Понастоящем лапароскопската апендицектомия има широко приложение с усъвършенстването на оборудването и техниката на операцията, което е общоприет стандарт при оперативното лечение на острия апендицит (23,24,25). Установените постоперативни усложнения при ГПА са както следва: междугънъчни абсцеси при 4 болни, тотален перитонит при 3, абдоминален сепсис при 2, полиорганна недостатъчност при 2 болни и инфекция на оперативната рана при 9 болни. Починали са 2 болни (леталитет 1,92%), един отказвал дълго време спешна операция и друг болен непосредствено след края на операцията поради ARDS (остър респираторен дистрес синдром).

Изводи: Своевременната операция при острия апендицит е единствения начин за намаляване честотата на перфорацията му и настъпващите след това гнойни усложения. Основните причини за късната диагностика са забавеното търсене на лекарска помощ, атипичното разположение на апендикса, нехарактерното начало и течение на болестта, изразените придружаващи заболявания, понижената реактивност на организма, напредналата възраст и пропуски при клинично-диагностичното изследване на болните (26,27). Настъпването на гнойно-септични усложнения при ГПА, като абдоминален сепсис, септичен шок, проявите на полиорганна недостатъчност изискват интензивни и мултидисциплинарни терапевтични грижи, при много големи рискове за здравето и живота на пациента.

Книгопис:

1. Korner H, Sondenaa K, Soreide JA, et al. Incidence of nonperforated and perforated appendicitis: age-specific and sex-specific analysis. World J Surg., 1997;21:313-317.
2. Flum DR, Koepsell TD. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis. Arch Surg., 2002;137:799-804.
3. Bröker ME, van Lieshout EM, van der Elst M, Stassen LP, Schepers T. Discriminating between simple and perforated appendicitis. J Surg Res., 2012;176(1):79-83.
4. Barreto SG, Travers E, Thomas T, Mackillop C, Tiong L, Lorimer M, Williams R. Acute perforated appendicitis: an analysis of risk factors to guide surgical decision making. Indian J Med Sci., 2010;64(2):58-65.
5. Omari AH, Khammash MR, Qasaimeh GR, Shammari AK, Yaseen MK, Hammori SK. Acute appendicitis in the elderly: risk factors for perforation. World J Emerg Surg., 2014;9(1):6.
6. Augustin T, Cagir B, Vandermeer TJ. Characteristics of perforated appendicitis: effect of delay is confounded by age and gender. J Gastrointest Surg., 2011;15(7):1223-31.
7. Sheu BF, Chiu TF, Chen JC, Tung MS, Chang MW, Young YR. Risk factors associated with perforated appendicitis in elderly patients presenting with signs and symptoms of acute appendicitis. ANZ J Surg., 2007;77(8):662-6.
8. Bonadio W, Shahid S, Vardi L, Buckingham C, Kornblatt A, Free C, Homel P. A pre-operative clinical scoring system to distinguish perforation risk with pediatric appendicitis. J Pediatr Surg., 2018;53(3):441-445.
9. Narsule CK, Kahle EJ, Kim DS, Anderson AC, Luks FI. Effect of delay in presentation on rate of perforation in children with appendicitis. Am J Emerg Med., 2011;29(8): 890-893.
10. Papandria D, Goldstein SD, Rhee D, Salazar JH, Arlikar J, Gorgy A, Ortega G, Zhang Y, Abdullah F. Risk of perforation increases with delay in recognition and surgery for acute appendicitis. J Surg Res., 2013;184(2):723-9.
11. Frongia G, Mehrabi A, Ziebell L, Schenk JP, Günther P. Predicting Postoperative Complications After Pediatric Perforated Appendicitis. J Invest Surg., 2016, 29(4), p.185-94.
12. Schwerk WB, Wichtrup B, Rüschoff J, Rothmund M. Acute and perforated appendicitis: current experience with ultrasound-aided diagnosis. World J Surg., 1990;14(2):271-6.

13. Khan MS, Siddiqui MTH, Shahzad N, Haider A, Chaudhry MBH, Alvi R. Factors Associated with Complicated Appendicitis: View from a Low-middle Income Country. Cureus., 2019, 28;11(5):e4765.
14. Kim MS, Park HW, Park JY, Park HJ, Lee SY, Hong HP, Kwag HJ, Kwon HJ. Differentiation of early perforated from nonperforated appendicitis: MDCT findings, MDCT diagnostic performance, and clinical outcome. Abdom Imaging., 2014, 39(3):459-66.
15. Rawolle T, Reismann M, Minderjahn MI, Bassir C, Hauptmann K, Rothe K, Reismann J. Sonographic differentiation of complicated from uncomplicated appendicitis. Br J Radiol., 2019;92(1099):20190102.
16. Huynh V, Lalezarzadeh F, Lawandy S, Wong DT, Joe VC. Abdominal computed tomography in the evaluation of acute and perforated appendicitis in the community setting. Am Surg., 2007;73(10):1002-5.
17. Bennion RS, Thompson JE, Baron EJ, Finegold SM. Gangrenous and perforated appendicitis with peritonitis: treatment and bacteriology. Clin Ther., 1990;12 Suppl C:31-44.
18. Livingston EH, Woodward WA, Sarosi GA, Haley RW. Disconnect between incidence of nonperforated and perforated appendicitis: implications for pathophysiology and management. Ann Surg., 2007;245(6):886-92.
19. Kang CB, Li WQ, Zheng JW, Li XW, Lin DP, Chen XF, Wang DZ, Yao N, Liu XK, Qu J. Preoperative assessment of complicated appendicitis through stress reaction and clinical manifestations. Medicine, 2019; 98(23):e15768.
20. Li Z, Zhao L, Cheng Y, Cheng N, Deng Y. Abdominal drainage to prevent intra-peritoneal abscess after open appendectomy for complicated appendicitis. Cochrane Database Syst Rev., 2018, 9;5:CD010168, Review.
21. Fagenholz PJ, Peev MP, Thabet A, Michailidou M, Chang Y, Mueller PR, Hahn PF, Velmahos GC. Abscess due to perforated appendicitis: factors associated with successful percutaneous drainage. Am J Surg., 2016;212(4):794-798.
22. Buanes TA, Andersen GP, Jacobsen U, Nygaard K. Perforated appendicitis with generalized peritonitis. Prospective, randomized evaluation of closed postoperative peritoneal lavage. Eur J Surg, 1991, Vol.157, №4, p.277-279.
23. Hodgson W.J. Laparoscopic appendectomy for perforated appendicitis with peritonitis. Surg Endosc., 2007, Vol. 21, p.497.
24. Krisher S.L. et al. Intra-abdominal abscesses after laparoscopic appendectomy for perforated appendicitis. Arch Surg., 2001, №136, p. 438-441.
25. Schietroma M, Piccione F, Carlei F, Clementi M, Bianchi Z, de Vita F, Amicucci G. Peritonitis from perforated appendicitis: stress response after laparoscopic or open treatment. Am Surg., 2012,78(5), p.582-90.
26. Tantarattanapong S, Arwae N. Risk factors associated with perforated acute appendicitis in geriatric emergency patients. Open Access Emerg Med., 2018, 4;10:129-134.
27. Sirikurnpiboon S, Amornpornchareon S. Factors Associated with Perforated Appendicitis in Elderly Patients in a Tertiary Care Hospital. Surg. Res. Pract., 2015; 847681.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ПЕРФОРИРАЛА ЯЗВА НА СТОМАХА И ДУОДЕНУМА - ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Джевдет Чакъров[1], Димитър Хаджиев[1], Евгений Мошеков[2], Елена Хаджиева[1], Александар Сарпанов[1], Бойко Атанасов[1]
Медицински Университет – Пловдив, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД
Катедра по пропедевтика на хирургическите болести
Първа клиника по хирургия[1], Детска клиника по хирургия[2]

PERFORATED PEPTIC ULCERS OF THE STOMACH AND DUODENUM – DIAGNOSIS AND TREATMENT

Dzhevdet Chakarov[1], Dimitar Hadzhiev[1], Evgeniy Moshekov[2], Elena Hadzhieva[1], Aleksandar Sarpanov[1], Boyko Atanasov[1]
Medical University-Plovdiv, University Hospital "St.George"
Department of Propedeutics of Surgical Diseases
First Clinic of Surgery1, Pediatric Surgery Clinic2

Abstract. Introduction: Ulcer perforations occur in 10 people per 100,000 population and in 4-10% of all patients with this disease. **Aim**: To analyze the incidence and type of the perforated gastroduodenal ulcer (PGDU), surgical treatment and postoperative complications. **Material and Methods**: For a 5-year period (2014 - 2018), 94 affected with PGDU were emergently operated. Patient ages ranged from 17 to 91 years, of which men were 63 / 67.02% / and women 31 / 32.98% /. The gender ratio was 2.03 to 1, with an average patient age of 73.23 ± 6.4 years. The patients with gastric perforation were 36 (38.30%), and 58 (61.70%) with pyloroduodenal perforation. According to the type of peritonitis, patients with PGDU were divided as follows: 4 patients (4.26%) with local peritonitis, 32 patients (34.04%) with diffuse peritonitis and with total peritonitis - 58 patients (61.70%). **Results and Discussion**: According to the anamnesis data, patients diagnosed with ulcer perforation were divided as follows: without complaints - 33 / 35.11% /, with gastric complaints - 40 / 42.55% / and with ulcer history – 21 / 22,34% /. The following types of surgical interventions were performed for patients with PGDU: simple sewing of the perforation with omental patch in 40 patients (42.55%) and ulcer excision with Judd-Tanaka pyloroplasty in 54 patients (57.45%). Nineteen patients (mortality rate 20.21%) died at the average age of 73.86 ± 2.4 years, of which 5 were with diffuse peritonitis and 14 with total peritonitis. **Conclusions**: Timely diagnosis of PGDU and adequate surgical treatment are essential for the favorable outcome of the disease.

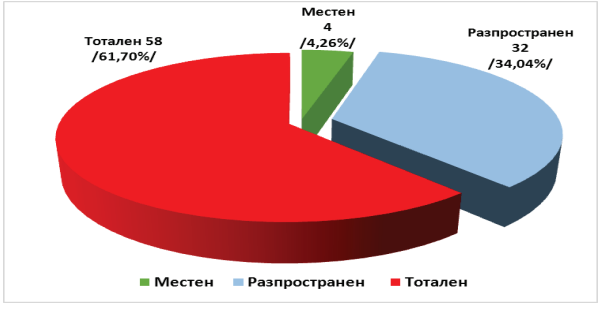
Keywords: ulcer perforation, peritonitis, surgical treatment

Въведение: Основна причина за поява на язвената болест е дисбалансът между протективни и язвообразуващи фактори (H. pylori, НСПВС, пушене, алкохол, наркотици, стрес, стероидно лечение, фамилна обремененост, синдром на Zollinger-Ellison и др.), водещи до ерозия, улцерация и последващи други усложнения (1). Язвената перфорация се среща при 10 души на 100 000 население и при 4-10% от всички болни с това заболяване (2). Това е втората по честота компликация след кръвотечението, като се среща спрямо него

в съотношение 1:6, но смъртността е пет пъти по-голяма, а общо перфорацията е причина за летален изход в 37% от пациентите с язвена болест (3,4). Независимо от напредъка през последните три десетилетия на спешната коремна хирургия, данните за леталитета при язвена перфорация са почти постоянни, което определя актуалността и значимостта на този важен проблем (5).

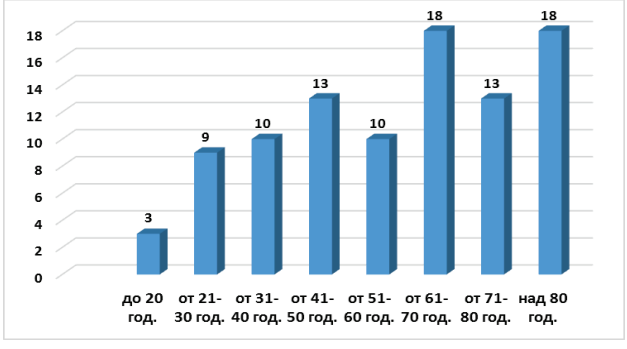
Цел: Да се анализира честотата и вида на перфорираната гастродуоденална язва, оперативното лечение и настъпилите усложнения.

Материал и методи: За 5-годишен период (2014 – 2018 г) в клиниката са диагностицирани и лекувани 324 болни с различни форми на перфоративен перитонит. От тях 94 /29,01%/ пациенти са били с различни форми на перитонит, предизвикан от перфорация при язва на стомаха и дванадесетопръсника (ПЯСД). Въз основа на клиничния материал е извършен ретроспективен анализ на пред-, интра- и постоперативните данни, с разпределение по пол и възраст на пациентите, симптоматиката, диагностичните трудности и изхода от заболяването. Пациентите са на възраст от 17 до 91 години, от които мъжете са 63/ 67,02%/, а жените 31/32,98%/. Съотношението мъже : жени е 2,03 към 1, при средна възраст на болните 73,23 год. ± 6,14 год. Съобразно интраоперативните данни за разпространеността на възпалителния процес в перитонеалната кухина с данни за местен перитонит са 4 болни /4,26%/ , с разпространен перитонит 32 болни /34,04%/ и с тотален перитонит – 58 болни /61,70%/ /фигура № 1/.



Фигура № 1. Разпределение на пациентите с ПЯСД според вида на перитонита

Разпределението на пациентите с перфоративен перитонит от ПЯСД по възрастови групи е както следва: до 20 год. - 3, от 21-30 год.- 9, от 31-40 год.- 10, от 41-50 год. - 13, от 51-60 год.- 10, от 61-70 год.- 18, от 71-80 год.- 13 и над 80 години - 18 /фигура № 2/.



Фигура №2. Разпределение на пациентите с ПЯСД по възраст

Тези данни показват, че перфоративният перитонит при ПЯСД се среща най-често в старческа и напреднала възраст с общо 49 болни /52,13%/. Анализирани са данните за клиничната симптоматика, лабораторни и инструментални изследвания, интраоперативната находка, хирургичното лечение, усложненията и леталитета.

Резултати и обсъждане: Клиничната картина при язвената перфорация е много характерна – внезапна интензивна болка в епигастриума, дължаща се на попадане на стомашен сок и солна киселина в перитонеалната кухина. Тя има постоянен характер и бързо се разпростира по целия корем. Повръщането се среща рядко и има рефлекторен характер, поради развиващия се перитонит. Общото състояние бързо се влошава, появява се фебрилитет и чревна пареза. При обективното изследване се установяват данни за перитонеално дразнене по целия корем и при аускултация липса на чревна перисталтика. Атипична клинична картина е налице при възрастни болни, изразени придружаващи заболявания, при обезитас, при променена реактивност и отслабен имунитет. Според локализацията и вида на перфорация при язвената болест те се разпределят както следва:

- стомашна язва - 36 болни /38,30%/
- пилородуоденална язва - 58 болни /61,70%/

Проучи се връзката със сезонността при появата на перфорирала язва, като се установи, че най-често те са налице през есента с 31 перфорации /32,98%/, следва пролетта с 28 перфорации /29,79%/ , зимата с 18 перфорации /19,15%/ и най-малко през лятото – 17 перфорации /18,08%/. Съобразно вида и клиничната форма на язвената перфорация същите биват:

- перфорация в свободна коремна кухина - 87 пациенти /92,55%/
- покрита перфорация - 4 пациенти /4,26%/
- атипична перфорация (в кухината на оментума, в ретроперитонеалното пространство, в кухина от сраствания) - 3 пациенти /3,19%/. Особена форма на ПЯСД е покритата перфорация, когато дефекта е покрит от оментума или околните органи. За диагностиката е важно острото и рязко начало на болестта, постепенното стихване на оплакванията и наличието на язвена анамнеза. Атипичната перфорация е рядко срещана, като това са обикновено язви на задната стена на стомаха или дуоденума. Клиниката е нехарактерна с умерена болка, резистентност на коремната стена, локалните симптоми са неясни, а общите могат да липсват. Според данните от анамнезата пациентите с язвена перфорация се делят както следва:

- без данни за язвени оплаквания - 33 болни /35,11%/
- гастритни оплаквания - 40 болни /42,55%/
- с язвена анамнеза - 21 болни /22,34%/.

При болните с язвена анамнеза са налице симптоми на обостряне на обичайните оплаквания преди перфорацията, което се дължи на настъпващите морфологични промени в язвеното дъно, вследствие на възпалението и деструкцията. Диагнозата се поставя въз основа на физикалното изследване, резултатите от лабораторните и инструменталните изследвания – налице е умерена левкоцитоза, повишени стойности на CRP, при обзорна рентгенография на корема се установяват данни за пневмоперитонеум, изследва се амилаза в кръвта и урината (за изключване на остър панкреатит). Данните за свободен газ при обзорната рентгенография са намерени при 72 болни /76,60%/. КТ на корема се прилага при неясни диагностични случаи, като се установява свободни газ и течност в перитонеалната кухина. УЗИ на корема също показва наличието на газ и течност, данни за чревна пареза, установява се задебеляване на стената до язвената перфорация, язвеният дефект е с форма на конус. Ултразвуковата семиотика при перфорирала язва може да е много специфична при установяване прекъсване на външния контур на органа в областта на перфорацията и удебеляването на стената около язвата (6). Може да се приложат също пневмогастрография, диагностична лапароскопия и при необходимост ендоскопски методи. Болните с язвена перфорация трябва неотложно да се хоспитализират и оперират в срочен порядък. Съвременното оперативно лечение при ПЯСД е стандартизирано, като приложение намират лапароскопската и отворена хирургия, независимо от стадия на заболяването (7,8,9,10). Лапароскопските операции при ПЯСД имат все по-голямо приложение, поради редица преимущества като кратък следоперативен период, малък козметичен дефект, минимален болеви синдром и по-малко усложнения (11,12,13).

Относителни противопоказания за тях са труднодостъпна язвена перфорация, разпространен перитонит, калозна язвена перфорация и при съмнение за малигнизация (14). Характерен симптом е, че при отваряне на перитонеума много често излиза необилно количество въздух от коремната кухина. Извършени са следните видове хирургични намеси при ПЯСД: надшиване на перфорацията при 40 пациенти (42,55%) и ексцизия на язвата с пилоропластика по Judd-Tanaka при 54 пациенти (57,45%). Индикациите за сутура на перфорацията са: напреднал и разпространен перитонит след 6-ия час след перфорацията, възрастни болни с висок оперативен риск и млади болни без язвена анамнеза. Надшиването не се извършва при наличие на пилорна стеноза, при перфорация на много голяма язва, при пенетрация, при голяма калозна язва и при съмнение за малигнизация. Надшиването се извършва с възловиден едноред шев и с фиксиране към перфорацията на оментум на краче. Показания за ексцизия на язвената перфорация са: стомашна язва, при цикатрисиална деформация със стеноза и съмнение за стомашна язвена дегенерация при ulcus-tumor ventriculi. Много е важно освен ликвидирането на източника на перфорацията да се извърши щателната санация на перитонеалната кухина, изтопяване на наличния ексудат, неколкократен перитонеален лаваж, подсушаване и адекватно дрениране. Операторът винаги трябва да има предвид, че може едновременно да перфорират две язви с различна локализация. Видът и обемът на операцията се определят от вида на перфорацията, изминалото време след нейното начало, типа на перитонита, възрастта на болните и придружаващите заболявания (15,16). Особено внимание заслужават случаите с голяма давност на перфорацията поради данни за разпространен гноен перитонит, с прояви на абдоминален сепсис и начална полиорганна недостатъчност (17). Според разпространеността и продължителността на перитонита са приложени следните способи за завършване на оперативната намеса: затваряне на предната коремна стена с дренаж при 85 болни (90,43%) и лапаростомия с ревизия и етапен лаваж при 9 болни (9,57%). При всички болни се провежда също комплексна инфузионна терапия, дезинтоксикиращо лечение, антибактериално лечение, приложение на спазмолитици, инхибитори на протонната помпа или H_2 блокери и аналгетици (18). В началните клинични стадии на ПЯСД може да се използват консервативни и иновативни ендоскопски методи за лечение като поставяне на клипс, стент, биологични лепила и дори мезенхимни стволови клетки за лечение на перфорацията (19). Изходът от язвената перфорация зависи от възрастта на пациента, давността на перфорацията, размера на перфорационното отвърстие, вида и разпространеността на наличния перитонит, настъпилите усложнения, степента на абдоминален сепсис, проявите на интоксикация, придружаващите заболявания и своевременността на комплексната терапия (20,21,22,23,24). В следоперативния период са наблюдавани следните интраперитонеални усложнения: абдоминален сепсис 5 болни, отпускане на шевовете при 5 болни, междугънъчни абсцеси при 4 болни, постоперативен перитонит 4 болни и ранна адхезивна болест при 4 болни. Усложнения от други органи и системи: полиорганна недостатъчност при 6 болни, бронхопневмония при 3 болни, мозъчен инсулт при 2 болни и белодробна тромбемболия при 2 болни. По повод инфекция на следоперативната рана е извършена ревизия при 11 болни /11,70%/. Починали са 19 болни (леталитет 20,21%), от тях мъжете са 8, а жените 11, като с местен перитонит няма починали, разпространен перитонит е установен при 5 болни и тотален перитонит при 14 болни. По-високият леталитет се дължи на напредналите форми перитонит и на средната възраст на починалите, която е 73,86 год. ± 2,41 год (25).

Изводи: Своевременната диагноза и адекватното оперативно лечение е от съществено значение за благоприятния изход от заболяването. Точната диагностика на ПЯСД, с ранно начало на реанимационната терапия и неотложно оперативно лечение са основополагащи фактори за добрия изход от заболяването (26). Основната цел на срочната хирургична намеса е ликвидиране източника на язвена перфорация и щателна санация на коремната кухина.

Книгопис:

1. Svanes C. Trends in perforated peptic ulcer: incidence, etiology, treatment, and prognosis. World J Surg. 2000;24(3):277–83.
2. Bertleff MJ, Lange JF. Perforated Peptic Ulcer Disease: A Review of History and Treatment. Dig Surg. 2010;27(3):161–9.
3. Søreide K., Thorsen K., Harrison E. M., Bingener J., Mølle M., Ohene-Yeboah M., et al. Perforated peptic ulcer. Lancet, 2015, 26; 386(10000): 1288–1298.
4. Imhof M, Epstein S, Ohmann C, et al. Duration of survival after peptic ulcer perforation. World J Surg. 2008;32(3):408–12.
5. Thorsen K, Søreide JA, Kvaløy JT, et al. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. World J Gastroenterol. 2013;19(3): p.347
6. Kuzmich S, Harvey CJ, Fascia DT, Kuzmich T, Neriman D, Basit R, Tan KL. Perforated pyloroduodenal peptic ulcer and sonography. AJR Am J Roentgenol., 2012;199(5):W587-94.
7. Møller MH, Larsson HJ, Rosenstock S, Jørgensen H, Johnsen SP, Madsen AH, Adamsen S, Jensen AG, Zimmermann-Nielsen E, Thomsen RW. Danish Clinical Register of Emergency Surgery. Quality-of-care initiative in patients treated surgically for perforated peptic ulcer. Br J Surg., 2013;100(4):543-52.
8. Søreide K, Thorsen K, Søreide JA. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer. Br J Surg., 2014;101(1):e51-64.
9. Vettoretto N, Poiatti R, Fisogni D, Diana DR, Balestra L, Giovanetti M. Comparison between laparoscopic and open repair for perforated peptic ulcer. A retrospective study. Chir Ital., 2005;57(3):317-22.
10. Thorsen K, Glomsaker TB, von Meer A, Søreide K, Søreide JA. Trends in diagnosis and surgical management of patients with perforated peptic ulcer. J Gastrointest Surg., 2011;15(8):1329-35.
11. Zimmermann M, Wellnitz T, Laubert T, Hoffmann M, Begum N, Bürk C, Bruch HP, Schlöricke E. Gastric and duodenal perforations: what is the role of laparoscopic surgery? Zentralbl Chir., 2014;139(1):72-8.
12. Sommer T, Elbroend H, Friis-Andersen H. Laparoscopic repair of perforated ulcer in Western Denmark – a retrospective study. Scand J Surg. 2010;99:119–21.
13. Ates M, Sevil S, Bakircioglu E, Colak C. Laparoscopic repair of peptic ulcer perforation without omental patch versus conventional open repair. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2007;17(5):615–9.
14. Bertleff MJ, Halm JA, Bemelman WA, van der Ham AC, van der Harst E, Oei HI, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open repair of the perforated peptic ulcer: the LAMA Trial. World J Surg. 2009;33(7):1368–73.
15. Møller MH, Adamsen S, Wojdemann M, Møller AM. Perforated peptic ulcer: how to improve outcome? Scand J Gastroenterol. 2009;44(1):15–22.
16. Møller MH, Shah K, Bendix J, Jensen AG, Zimmermann-Nielsen E, Adamsen S, et al. Risk factors in patients surgically treated for peptic ulcer perforation. Scand J Gastroenterol. 2009;44(2):145–52.
17. Hasselager RB, Lohse N, Duch P, Møller MH. Risk factors for reintervention after surgery for perforated gastroduodenal ulcer. Br J Surg., 2016;103(12):1676-1682.
18. Mouly C, Chati R, Scotté M, Regimbeau JM. Therapeutic management of perforated gastro-duodenal ulcer: literature review. J Visc Surg., 2013;150(5):333-40.
19. Giacchi R, Fattori A, de Poda D, Brici P. A conservative Taylor's method in the treatment of peptic perforation. G Chir, 1990;11(11-12):640-2.
20. Montalvo-Javé EE, Corres-Sillas O, Athié-Gutiérrez C. Factors associated with postoperative complications and mortality in perforated peptic ulcer. Cir Cir., 2011, 79(2):141-8.
21. Wilhelmsen M, Møller MH, Rosenstock S. Surgical complications after open and laparoscopic surgery for perforated peptic ulcer in a nationwide cohort. Br J Surg., 2015;102(4):382-7.

22. Lohsiriwat V, Prapasrivorakul S, Lohsiriwat D. Perforated peptic ulcer: clinical presentation, surgical outcomes, and the accuracy of the Boey scoring system in predicting postoperative morbidity and mortality. World J Surg. 2009;33(1):80–5.
23. Møller MH, Adamsen S, Thomsen RW, Moller AM. Preoperative prognostic factors for mortality in peptic ulcer perforation: a systematic review. Scand J Gastroenterol. 2010;45(7-8):785–805.
24. Surapaneni S, Reddy AVB. The perforation-operation time interval; an important mortality indicator in peptic ulcer perforation. JClin DiagnRes. 2013;7(5):880-882.
25. Kocer B, Surmeli S, Solak C, Unal B, Bozkurt B, Yildirim O, Dolapci M, Cengiz O. Factors affecting mortality and morbidity in patients with peptic ulcer perforation. *J* Gastroenterol Hepatol. 2007*;22:565-570.*
26. Buck D., Vester AM, Møller MH, et al. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. Br J Surg. 2013;100(8):1045-1049.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ХИРУРГИЧНА ТАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ГАНГРЕНОЗНИЯ ПЕРФОРАТИВЕН ХОЛЕЦИСТИТ

Джевдет Чакъров[1], Димитър Хаджиев[1], Евгений Мошеков[2], Елена Хаджиева[1], Александар Сарпанов[1], Бойко Атанасов[1]
Медицински Университет – Пловдив, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД
Катедра по пропедевтика на хирургическите болести
Първа клиника по хирургия[1], Детска клиника по хирургия[2]

SURGICAL TACTICS AND TREATMENT OF GANGRENOUS PERFORATED CHOLECYSTITIS

Dzhevdet Chakarov[1],Dimitar Hadzhiev[1], Evgeniy Moshekov[2], Elena Hadzhieva[1], Aleksandar Sarpanov[1], Boyko Atanasov[1]
Medical University-Plovdiv, University Hospital "St.George "
Department of Propedeutics of Surgical Diseases
First Clinic of Surgery[1], Pediatric Surgery Clinic[2]

Abstract. Introduction: Acute inflammation of the gallbladder is a disease that takes place in 15-20% of all patients admitted to surgery. **Aim**: To study the surgical tactics and to analyze the specifics of the operative treatment of gangrenous perforative cholecystitis (GPC). **Materials and methods**: During the 5-year period (2014 - 2018), 324 patients with various forms of perforative peritonitis were diagnosed and operated urgently. From all, 41 patients /12.65%/ had peritonitis caused by GPC. Patients age ranged from 32 to 91 years, of which men were 26 /63.41% / and women 15 /36.59% /. The gender ratio was 1.73 to 1, with patients average age 67.49 ± 3.2 years. According to intraoperative data on the prevalence of inflammatory processes in the abdominal cavity in patients with GPC, with local peritonitis were 10 /24.39% /, with diffuse peritonitis 22 /53.66% / and with total peritonitis - 9 /21.95 %/. **Results and discussion**: Surgical tactics for complicated acute cholecystitis is based on clinical data and paraclinic results, which should be timely evaluated in a dynamic manner for accurate and objective information about the onset of local and general complications. The following types of operations were performed: cholecystectomy with drainage in 32 patients /78.05%/ and cholecystectomy with biliary tract revision and drainage in 9 patients /21.95%/. We had no postoperative complications such as bleeding and bile duct lesions. Three patients had bile secretion from the drainage, which stopped within 15-20 days on its own. Five patients died (mortality rate 12.20%), with an average age of the deceased 73.42 years ± 2.5 years. **Conclusions**: For GPC with biliary peritonitis, surgery is performed immediately if vital indications are present regardless of the severity of the general condition and the risks involved.
Keywords: acute cholecystitis, gangrenous perforative, treatment

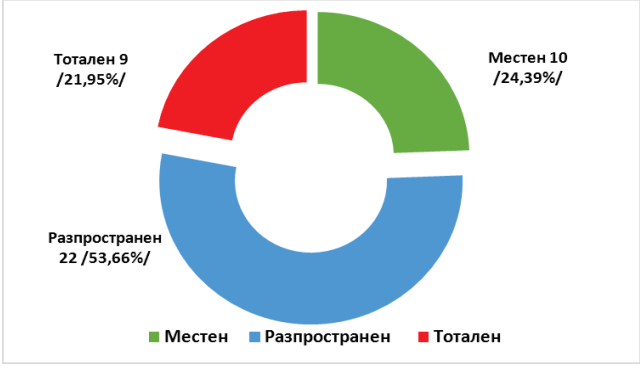
Въведение: Острото възпаление на жлъчния мехур като заболяване е на първо място с 15-20 % от всички постъпващи пациенти в хирургичните стационари. Общо 10% от възрастните хора имат калкулоза на жлъчния мехур, като рискът за възникване на остър

холецистит е 4 на 1000 души население (1). Това усложнение на жлъчно-каменната болест основно се дължи на повишено вътрелуменно налягане, поради нарушен отток на жлъчката. Мехурната хипертензия най-често води до смущаване на кръвоснабдяването на стената с последваща исхемия, некроза и перфорация. Съгласно Tokyo guidelines от 2013 г. тежка степен на острия холецистит (Grade III) е налице при някоя от следните органни дисфункции: артериална хипотония, изискваща лечение с допамин; нарушения в съзнанието; развитие на ARDS; бъбречна дисфункция с олигурия; нарушения в съсирването на кръвта, които водят до повишен риск за здравето на болните (2).

Цел: Да се проучи хирургичната тактика и да се анализират особеностите при оперативното лечение на гангренозния перфоративен холецистит (ГПХ).

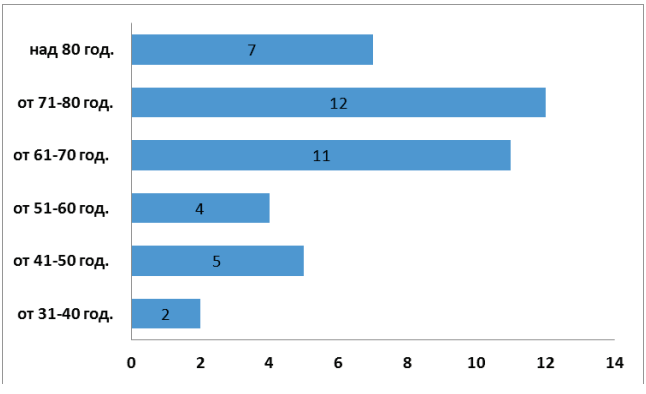
Материал и методи: За 5-годишен период (2014 – 2018 г) са диагностицирани и лекувани по спешност 324 болни с различни форми на перфоративен перитонит. От тях 41 пациента /12,65%/ са били с перитонит, предизвикан от ГПХ. Въз основа на клиничния материал е извършен ретроспективен анализ на пред-, интра- и постоперативните данни, разпределението по пол и възраст на пациентите, симптоматиката, диагностичните трудности, оперативното лечение и изхода от заболяването. Пациентите са на възраст от 32 до 91 години, от които мъжете са 26 /63,41%/, а жените 15 /36,59%/. Съотношението мъже : жени е 1,73 към 1, при средна възраст на болните 67,49 год. ± 3,2 г.

Съобразно интраоперативните данни за разпространеността на възпалителния процес в коремната кухина при болните с ГПХ, с данни за местен перитонит са 10 /24,39%/ , с разпространен перитонит 22 /53,66%/ и с тотален перитонит – 9 /21,95%/. (фигура № 1).



Фигура № 1. Разпределение на пациентите според вида на ГПХ

Разпределението на пациентите с ГПХ по възрастови групи е както следва: от 31-40 год. - 2, от 41-50 год. - 5, от 51-60 год.- 4, от 61-70 год. - 11, от 71-80 год. - 12 и над 80 години - 7 (фигура № 2). Клиничните данни показват, че ГПХ се среща най-често в старческа и напреднала възраст с общо 30 болни /73,17%/.



Фигура №2. Разпределение на пациентите с ГПХ по възрастови групи

Анализирани са данните за клиничната симптоматика, лабораторните и инструменталните изследвания, интраоперативната находка, хирургичното лечение, усложненията и леталитета.

Резултати и обсъждане: Клиничната картина при ГПХ е много характерна, като зависи от давността на перфорацията, разпространеността на билиарния перитонит, проявите на местни и общи усложнения, възрастта на пациентите и наличието на придружаващи заболявания (3). Основните клинични синдроми са:

- Болеви синдром (силна, интензивна, постоянна болка, с-м на Мърфи /+/)
- Възпалителен синдром (фебрилитет, тахикардия, напредваща интоксикация)
- Перитонеален синдром (с-м на Блумберг /+/, мускулен дефанс, чревна пареза)

При ГПХ най-често организмът се стреми да ограничи деструктивното възпаление чрез оментума, напречното черво и дуоденума, водещи до локални сраствания с оформяне на перихолециститен инфилтрат. При прогресиране на процеса се стига до субхепатален абсцес с клинични данни за силно болезнен инфилтрат в дясното подребрие, фебрилитет, данни за перитонеално дразнене и настъпваща интоксикация. При мехурната перфорация настъпва внезапна болка, която е с постоянна локализация в дясното подребрие, с последващо бързо разпространение по целия корем и прояви на билиарен перитотит. Клиничното протичане при ГПХ е в зависимост от разпространеността на възпалителния процес, като основно се различават две групи пациенти:

1. *ГПХ с локално ограничение на процеса* – това са клиничните случаи с перивезикален инфилтрат и последващ перивезикален абсцес. В техния център се намира деструктивният жлъчен мехур, ограден от оментум, черва и околни тъкани. Болката и възпалителните прояви може частично да отслабнат, но при сформирането на абсцеса същите отново се засилват.

2. *ГПХ с разпространен билиарен перитонит* – проявява се при липса на локално ограничаване и свободен излив на жлъчка в коремната кухина. Болевите и възпалителни прояви стават интензивни, общото състояние бързо се влошава, появява се фебрилитет, напредваща интоксикация и пълна чревна пареза. Особено внимание заслужават случаите при възрастни пациенти с бързо развитие на деструктивни форми на острия холецистит, възникнали въз основа на първична исхемична увреда на мехурната стена, в следствие тромбоза на съдовете. В тези случаи има диагностични трудности, поради наличните несъответствия между по-слабите клинични оплаквания и напредналите локално морфологични промени. Повечето случаи от пациентите с ГПХ постъпват в хирургичния стационар със закъснение и в различен период от време след първоначалния болеви пристъп, което води до забавяне на оперативното лечение. Въз основа на извършения клиничен анализ при пациентите с ГПХ се установиха следните причини за това са:

- Забавяне на постъпване в болницата от пациента – при 15 болни /36,59%/.
- Забавяне от личен лекар и други специалисти (при продължително наблюдение и консервативно лечение) – при 11 болни /26,83%/.
- Забавяне на операцията (тежко общо състояние, неясна клинична картина) – при 9 болни /21,95%/.
- Забавяне поради отказ от операция на пациента – при 6 болни /14,63%/.

Диагностични трудности се срещат при възрастни пациенти, при които морфологичните изменения в жлъчната стена не съответстват на клиничната симптоматика. В тези случаи при налични гнойно-некротични промени, оплакванията са неясни и слабо проявени, поради намалена реактивност на организма и атипичното протичане на заболяването. При жлъчната перфорация в сравнение с перфорацията при кухи коремни органи, нерядко има „период на мнимо благополучие“ с временно намаляване на болковия синдром, последван от ново засилване на болката, с прояви на напредващ билиарен перитонит и интоксикация. При неясна диагноза е наложително извършването КТ на корема и в по-редки случаи диагностична лапароскопия. Диагнозата при остър холецистит с типично клинично

протичане е лесна и без затруднения, но при гангенозно-перфоративни промени на жлъчния мехур, трябва да бъде своевременна, предвид възможността от последващи усложнения. Освен стандартните клинични изследвания, важни са лабораторните и инструментални изследвания, при които е налице умерена левкоцитоза, повишено ниво на CRP и преценка на данните от стойностите на общия билирубин, трансаминазите, амилазата и пигментите в урина. Много е важна УЗД при острия деструктивен холецистит – установява се наличие на калкулоза в мехура, размерите му, степента на възпалителните промени на стената с наличие на нееднородност и двоен контур и възпалителни изменения на паравезикалните тъкани. Съществено е да се определи вида и степента на мехурната деструкция, диагностиката на настъпилите усложнения и наличието на перитонеален ексудат (4). Правилната интерпретация на клиничната симптоматика и резултатите на УЗД и КТ определят адекватния терепевтичен подход. Диагнозата ГПХ изисква неотложно оперативно лечение, паралелно с комплексна реанимационна, дезинтоксикираща и антибактериална терапия. Основен метод на избор е холецистектомията, с пълна санация на перитонеалната кухина, като при усложнените случаи се предпочита конвенционалната лапаротомия (5,6). Лапароскопската холецистектомия също има голям брой привърженици, но мнозинството оперират преди настъпването на усложнените стадии на ГПХ (7,8,9,10,11) . При настъпване на перивезикални усложнения на деструктивния холецистит, при силно увредени и възрастни пациенти в стадий на органна декомпенсация и с голям оперативен риск, може да се приложи с палиативен ефект ехографска транскутанна, трансхепатална декомпресивна пункция на жлъчния мехур или лапароскопска минихолецистостомия с антисептично промиване на мехурната кухина (12,13,14,15). След подобряване на състоянието и спиране на възпалителните промени се извършва холецистектомия. Лечението на острия холецистит и неговите деструктивни форми са напълно изяснени, като хирургичните методи са стандартизирани детайлно (16,17,18,19). Оперативните намеси при ГПХ с данни за билиарен перитонит са извършвани в условията на неотложна спешност и по жизнени показания, независимо от наличните рискове и влошеното състояние на болните (20). В последните десетилетия при случаите с усложнен остър холецистит има тенденция за промяна на хирургичната тактика в посока по-активна намеса и съкращаване времето за консервативна терапия (21,22). При пациентите с ГПХ се провежда интензивно реанимационно лечение, дезинтоксикираща и антибактериална терапия. При болни в тежко септично състояние с прояви на органни дисфункции по целесъобразност се провежда кратка интензивна предоперативна подготовка за корекция на сърдечни, дихателни, метаболитни и други нарушения. Използвани са следните видове операции при ГПХ: холецистектомия с дрениране при 32 пациенти /78,05%/ и холецистектомия с ревизия на жлъчните пътища с дрениране при 9 пациенти /21,95%/. Постоперативни усложнения като кръвотечение и лезия на жлъчни пътища не сме имали. При трима болни е била налице жлъчна секреция от дрена, която до 15-20 дни самостоятелно е спряла. Починали са 5 болни (леталитет 12,20%), при средна възраст на починалите 73,42 години ± 2,5 години. Непосредствена причина за смъртта е абдоминален сепсис при 2 болни, полиорганна недостатъчнпст при 2 болни и белодробна емболия при 1 болен.

Изводи: Хирургичната тактика при усложнения остър холецистит се основава на данните от клиничната картина и параклиничните резултати, които своевременно са оценявани в динамика с оглед точна и обективна информация за настъпващите локални и общи усложнения. При напреднал остър холецистит с липса на клинично подобряване на състоянието и наличието на лабораторни и инструментални данни за деструкция на мехура, оптималният срок за оперативно лечение е до 72 час след началото на болестта (23). При ГПХ с билиарен перитонит, операцията се извършва неотложно по витални индикации, независимо от тежестта на общото състояние и наличните рискове. По-активната хирургична тактика при деструктивния остър холецистит, способства за избягване на местните и общи усложнения и намаля риска от летален изход.

Книгопис :

1. Scheurer U. Clinical manifestations of cholelithiasis and its complications. Praxis, Bern, 1995, 16;84(20):590-5. Review.
2. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, Pitt HA, Garden OJ et all. Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci., 2013;20(1):35-46.
3. Andersson R, Tranberg KG, Bengmark S. Bile peritonitis in acute cholecystitis. HPB Surg., 1990; 2(1):7-12.
4. Assaff Y, Matter I, Sabo E, Mogilner JG, Nash E, Abrahamson J, Eldar S. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis and the consequences of gallbladder perforation, bile spillage, and "loss" of stones. Eur J Surg., 1998;164(6):425-31.
5. Araujo-Teixeira JP, Rocha-Reis J, Costa-Cabral A, Barros H, Saraiva AC, Araujo-Teixeira AM. Laparoscopy or laparotomy in acute cholecystitis (200 cases). Comparison of the results and factors predictive of conversion. Chirurgie, 1999;124(5):529-35.
6. Pisanu A, Floris G, Ambu R, Uccheddu A. Early surgical treatment of acute cholecystitis. A retrospective comparative study of the laparoscopic and open approaches. Chir Ital., 2001;53(2):159-65.
7. Suter M, Meyer A. A 10-year experience with the use of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: is it safe? Surg Endosc., 2001;15(10):1187-92.
8. Chau CH, Tang CN, Siu WT, Ha JP, Li MK. Laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy in elderly patients with acute cholecystitis: retrospective study. Hong Kong Med J., 2002;8(6):394-9.
9. Catani M, De Milito R, Spaziani E, Di Filippo A, Manili G, Capitano S, Simi M. . Early laparoscopic cholecystectomy in the treatment of acute cholecystitis. Minerva Chir., 2003;58(4):533-9.
10. Ferrozzi L, Lippolis G, Petitti T, Carnevale D, Masi M. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: our experience. G Chir., 2004, 25(3):80-2.
11. Pezzolla A, Lattarulo S, Borrello G, Ugenti I, Fabiano G, Palasciano N. . The acute cholecystitis: the operative timing for the laparoscopic approach. Ann Ital Chir., 2007;78(6):475-80.
12. Kim D, Iqbal SI, Ahari HK, Molgaard CP, Flacke S, Davison BD. Expanding role of percutaneous cholecystostomy and interventional radiology for the management of acute cholecystitis: An analysis of 144 patients. Diagn Interv Imaging., 2018; 99(1):15-21.
13. Popowicz A., L. Lundell, P. Gerber, et al.Cholecystostomy as bridge to surgery and as definitive treatment or acute cholecystectomy in patients with acute cholecystitis Gastroenterol Res Pract, 2016, 16, pp. 1-6.
14. Singer JA, McKeen RV. Laparoscopic cholecystectomy for acute or gangrenous cholecystitis . Am Surg. 1994, 60(5):326-8.
15. Tsushimi T, Matsui N, Takemoto Y, Kurazumi H, Oka K, Seyama A, Morita T. Early laparoscopic cholecystectomy for acute gangrenous cholecystitis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech., 2007, 17(1):14-8.
16. Yamashita Y., Takada T., Kawarada Y., et al. Surgical treatment of patients with acute cholecystitis: Tokyo guidelines. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. 2007;14(1):91–97.
17. Yamashita Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, Büchler MW, Gomi H. et all. Tokyo Guideline Revision Committee. TG13 surgical management of acute cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci., 2013; 20(1):89-96.
18. Csikesz N., Ricciardi R., Tseng J. F., Shah S. A. Current status of surgical management of acute cholecystitis in the United States. World Journal of Surgery, 2008;32(10):2230–2236.
19. Wiseman J.T., M.N. Sharuk, A. Singla, et al. Surgical management of acute cholecystitis at a tertiary care center in the modern era. Arch Surg., 2010, 145, pp. 439-444.

20. Arvieux-Barthelemy C, Mestrallet JP, Bouchard F, Delannoy P, Radmanesh O, Zattara A, Naud G, Faucheron JL, Eymard P, Dupré A, Létoublon C. Surgical treatment of acute cholecystitis. A retrospective study of a series of 192 patients operated on over a period of 3 years. Ann Chir., 1999;53(6):472-81.
21. Cameron IC, Chadwick C, Phillips J, Johnson AG. Current practice in the management of acute cholecystitis. Br J Surg., 2000 ;87(3):362-73.
22. Amendolara M, Perri S, Pasquale E, Biasiato R. Surgical treatment in acute cholecystitis emergencies. Chir Ital., 2001, 53(3):375-81.
23. Csikesz N. G., Tseng J. F., Shah S. A. Trends in surgical management for acute cholecystitis. Surgery, 2008;144(2):283–289.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ПРОБЛЕМИ В ДИАГНОСТИКАТА НА ИНВАГИНАЦИЯТА

Стефанова П., Б. Исаков, Е. Мошеков, Д. Митковски, Д. Дачев, В. Ташев
Катедра пропедевтика на хирургичните болести - Секция „ Детска хирургия“ УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД

PROBLEMS IN THE DIAGNOSIS OF INTUSSUSCEPTION

Stefanova P., B. Isakov, E. Moshekov, D. Mitkovski, D. Dachev, V. Tashev
Department of Propedeutics of surgical diseases-Section “ Pediatric surgery”UMHAT “Saint George” EAD

Abstract
Intussusception is an serious emergency condition that affect the intestine and occurs when one part of the intestine(proximal) slides inside another part(distal). It is the most common abdominal emergency affecting children under 2 years old. If left untreated, lack of blood causes tissue of the intestinal wall to die.This necessitates the need of rapid diagnosis and treatment. The clinical picture can be mimicked by a large number of diseases.
Keywords: Intussusception, rapid, diagnosis, treatment, mimicked.

Въведение

Инвагинацията е спешно състояние в детската възраст, смесен тип илеус, при който проксимален сегмент от черво навлиза в дистален такъв. Това е най-честата причина за чревна непроходимост при бебета, засягаща най-често възрастта между 4 и 10 месеца [6].Етиологичната причина при деца под 2 годишна възраст е идиопатична, докато при по-големите деца (над 2год възраст) тя е органична.

Терапевтичният подход при инвагинация се изразява в адекватна реанимация, рентгенологично потвърждаване на диагнозата, извършване на дезинвагинация на неусложнените случаи и хирургическа интервенция в краен етап, при неуспех или невъзможност за извършването и.[7]

При преглед на медицинската литература се установи, че симптоматичната триада(коремна болка, повръщане и кръв в изпражненията) се среща едва при 7% от пациентите[1,2]. Класическите случаи на инвагинация се диагностицират бързо, с отчетена точност 50%, но състоянието може да имитира други заболявания като гастроентерит или ентероколит, при които се наблюдава подвеждаща клинична картина.[3,4,5].

Материал и методи

В клиниката по Детска хирургия „УМБАЛ“ Св. Георги“ за период от 10 години (2010-2019) са лекувани 44 пациента по повод инвагинация. Изследваните данни включват пол, възраст, продължителност на симптомите преди лечението, използван метод за

диагностика, тип хирургическа процедура, продължителност на хоспитализация и настъпили усложнения.

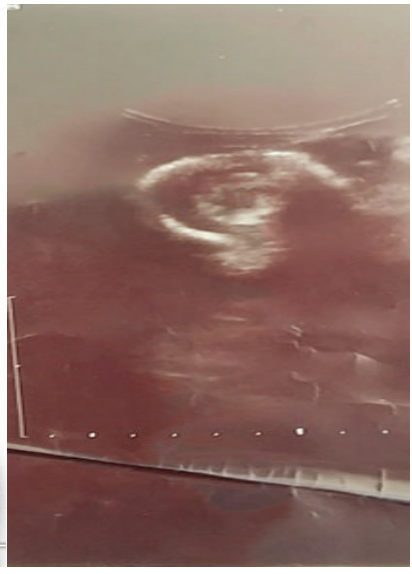
Резултати
От общо 44 случая 63%(28) са момчета, останалите 37% (16) – момичета. По отношение на възрастта- 73% (32) от децата са под 2год.възраст, 27%(12) над тази възраст.

Възраст(в месеци)	Момчета (%)	Момичета(%)
0-6	6(14%)	5(11%)
6-12	12(27%)	8(18%)
12-24	2(5%)	1(2%)
>24м.	8(18%)	2(5%)

Клинически при 18 от децата първият симптом е профузно повръщане, при 17-коремна болка, 3 от децата- отпадналост, при 6 деца - диария с кръв.

Използван диагностичен подход:
Диагнозата в 31% (14) от случаите е поставена ехографски ,при 64% (28) се използва Ро изследване-иригография, и при 6% от децата(2)- КТ.

Фиг 1.Пневмоколоноскопия.



Фиг 2. УЗ образ на инвагинация

От всички 44 случая- при 31 (70%) лечение е проведено до 24 час от началото на клиничната симптоматика, при останалите 13(30%) - след 24час. Десет от децата 23% първоначално са хоспитализирани и лекувани в други отделения (педиатрия или инфекциозни болести).

Всички 44 деца са оперирани, при 31 от децата интраоперативно е извършена дезинвагинация по метода на Хътчинсон, която се отдаде без усложнения. При 13 от децата има затруднение в извършването на деизнвагинацията . Общо са направени 10 резекции (6 на деца под 2год възраст и 4 на деца над тази възраст), като при 8 от случаите клиничната

картина е с продължителност над 24часа, 2 < под 24часа. При 5 от резекциите се отстрани Мекелов дивертикул- причина за инвагинацията; 1 от резекциите(9 годишно дете)- хистологично потвърден Бъркет лимфом. Останалите 4 са резецирани по повод некроза на чревни участъци.

Средната продължителност на хоспитализация е 7дни. Леталитет- 0%.

На 3 от децата са осъществени реоперации по повод усложнен постоперативен период – дехисценция на анастомозата при едно и дехисценция на оперативната рана – при 2.

Обсъждане.

Комплексът от симптоми като повръщане, коремна болка и кръв в изпражненията може да имитира гастроентерит, малария или други причини за остър хирургически корем при деца. Често това е причина за забавяне или затруднение в диагнозата[3,8]. Описани са случаи на остра колика имитираща инвагинация Децата от тази група имат патогномонична клинична картина на внезапна остра тежка коремна колика, по време на която детето непрекъснато крещи 1–2 минути, като този остър период е следван от период „на мнимо благополучие“. [15]

Болката е основен симптом при всички наши пациенти.

Редица автори, с които се солидаризираме съобщават, че органичните причини за инвагинация все още остават проблем по отношение своевременно диагностициране и отдиференциране. Шест от представените от нас деца, при които като водач на инвагинацията е наличен Мекелов Дивертикул или лимфом пристигат и се диагностицират значително по-късно във времето, което води и до сериозни усложнения, съпроводени със резекции на червa. Първичен гастроинтестинален лимфом се наблюдава едва 1-4% от всички гастроинтестинални злокачествени новообразования.[9] Засягането на терминалния илеум от Бъркит лимфом, както бе и при случаите, представени от нас, може да имитира клинична картина на апендицит и инструменталните изследвания понякога може да не успеят да поставят диагнозата.[10]

В нашата клиника ехографията е приета като първи метод за диагностика на инвагинация във връзка със своята лесна достъпност, липсата на риск по отношение на радиационно излъчване, висока чувствителност и специфичност. Canadian Family Physician описват т.нар. Point-of-care ехография (POCUS), която демонстрира висока точност за откриване на инвагинация с чувствителност 85% до 100% и специфичност 94%-98%.[14] Ние все още нямаме опит с този метод на лечение

Пневматичната и хидростатична редукция на инвагината показват висока успеваемост за лечение на инвагинация[11,12,13], но рискът от реинвагинация остава значително висок. При нас този метод също се използва само при случаите, при които диагнозата е своевременна и е безопасно извършването на неоперативната дезинвагинация под ехографски или рентгенов метод на изследване.

Както се вижда от представените от нас случаи проблемната диагностика е при случаите, при които има закъсняване на диагнозата, което се дължи или на късното хоспитализиране на детето и насочването му към специализираното хирургично отделение, или наличният механичен водач в по- късна възраст, където не винаги се мисли за този тип чревна непроходимост.

Заключение

Продължителността на симптомите, късната диагноза и наличният механичен водач на инвагинацията все още до голяма степен е отговорна за високия процент на резекция на

червата, въпреки че смъртността е сведена до минимум. Необходим е висок индекс на съмнение, за да се изключат състояния като гастроентерит и други причини за остър корем при деца, които могат да имитират инвагинация. Бързата диагноза и незабавно провеждане на лечение, с цел постигане на неоперативна редукция, ще предотврати оперативната интервенция и ще намали болничния престой. Успешното и своевременно използване на ултразвуково изследване значително би спомогнало за бързата диагноза "инвагинация" и ранното провеждане на неоперативна редукция, предотвратявайки необходимостта от оперативно лечение.

Книгопис

1.H.Huppertz,M.Gabarro,E.Grimprel,E.Franco,Z.Mezner,U.Desselberger,Y.Smit, B.De Vos, C.Giaquinto,Intussusception Among Young Children in Europe,Pediatric Infectious Disease Journal, Vol 25, N1, J 2006

2.Ein SH,Duneman A.Intussusception. In: Ziegler MM,Azizkhan RG,Weber TR,editors.Operative Paediatric Surgery.New York:McGraw-Hill Profesional,2003.pp 647-55

3.Kuremu RT.Childhood intussusception at the Moi Teaching and Referral Hospital Eldoret: Management challenges in a rural settings, Afr Med J 2004.

4.Crankson SJ, Al-Rabeeah AA,Fischer JD, Al-Jadaan SA,Namshan MA.Idiopatic intussusception in infancy and childhood.Saudi Med J 2003.

5.S.Strobel, M.Ben-Yakov, Mark O. Tessaro, Kathy Boutis- case report of 2 sisters presenting simultaneously with intussusception-2017

6.WHO(2002) Acute intusussception in infants and children.Incidence, clinical presentation and management: a global perspective, Geneva: World Health Organization, Document WHO/V & B/02.19.1-98

7.Bratton SL, Haberkern CM, Waldhausen JH, Sawin RS,Allison JW.Intussuception: Hospital size and risk of surgery. Pediatrics.2001:107:299-303

8.Nowshad MA, Moshtaque A, Hafizur R. Management outcome of infancy and childhood intussusception in Rajshahi Medical College Hospital- A prospective study. J Teach Assoc. 2009:22:59-63

9.C.A.I.Bethel,N.Bhattacharyya, C.Hutchinson, F.Ruymann, and D.R.Cooney, "Alimentary tract malignancies in children" Journal of Pediatric Surgery, vol.32 n7 pp 1004-1009,1997.

10.F.T.Hoxha, S.I.Hashani, A.S.Krasniqi et al., " Intussusceptions as acute abdomen caused by Burkitt Lymphoma: a case report."Cases Journal, vol. 2,no. 1,p. 9322, 2009.

11.Al-Bassam AA, Orfale N. Intussusception in infants and children: A Review of 60cases.Ann Saudi Med.1995;15:1-4

12.Bai YZ, Qu RB, Wang GD, Zhang KR, Li Y, Huang Y, et al.Ultrasound-guided hydrostatic reduction of intussusceptions by saline enema: A review of 5218 cases in 17 years. Am J Surg ,2006.

13.Sorantin E, Lindbichler F. Management of intussusception. Eur Radiol. 2004.

14.Strobel S,Ben-Yakov M, Tesarro M., Boutis K.- Intussusception Case report of 2 sisters presenting simultaneously with intussusception. -Canadian Family Physician.November, 2017, Vol 63.863-5

15.Mohamed Amin El-Gohary,Severe colic mimicking intussusception: a new phenomenon ,BMJ Open Gastroenterol. 2015; 2(1): e000023.Published online 2015 Feb 9.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ПРИЛОЖЕНИЕ НА ТОРАКОСКОПИЯ ПРИ УСЛОЖНЕНИ ПЛЕВРОПНЕВМОНИИ ПРИ ДЕЦА С ЦЕЛ ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ПОСЛЕДВАЩА ТАКТИКА НА ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Е. Мошеков, Б. Иванов, Д. Митковски, В. Ташев, С. Лупанов
УМБАЛ„Св. Георги“ЕАД, Пловдив, България
Катедра по Пропедевтика на хирургическите болести,
Секция по Детска хирургия
Медицински Университет – Пловдив, България
Медицински Факултет
Катедра по Пропедевтика на хирургическите болести,
Секция по Детска хирургия

USE OF THORACOSCOPY FOR COMLICATED PLEUROPNEUMONIA IN CHILDREN TO DETERMINE SUBSEQUENT TACTICS OF SURGICAL TREATMENT

E. Moshekov, B. Ivanov, D. Mitkovski, V. Tashev, S. Lupanov
St. George Hospital EAD, Plovdiv, Bulgaria
Department of Propaedeutics in Surgical Diseases,
Department of Pediatric Surgery
Medical University - Plovdiv, Bulgaria
Medical Faculty
Department of Propaedeutics in Surgical Diseases,
Department of Pediatric Surgery

Резюме:

Въведение: Гнойно-деструктивните заболявания на белия дроб и плеврата са широко разпространен вид заболявания, протичащи усложнено при децата. Една от най-честите причини за настъпването на гнойно-деструктивните заболявания на белия дроб и плеврата в детската възраст е вследствие настъпилите усложнения от бактериална пневмония, засягаща годишно между 2 и 5 на 100 деца. (1,3,5,6) В днешно време за лечение на гнойно-деструктивните заболявания на белия дроб и плеврата все по-широко навлиза използването на видео-асистираната торакоскопска хирургия (ВАТХ).(2,4,7)

Цел: Цел на проучването е да се извърши преценка на метод на хирургично лечение след прилагането на торакоскопия, при усложнена плевропневмония .

Материал и Методи: За период от 2 години (2017- 2019) в Клиниката по Детска хирургия УМБАЛ “Св. Георги”-гр. Пловдив са проведени 7 диагностични торакоскопии с ”5’ мм торакоскоп при (5 момчета и 2 момичета) с цел: преценка състоянието на засегнатия бял дроб и избор на последваща лечебна тактика.

Резултати: При всчки деца се проведе торакоскопия след поставен гръден дрен, като първична интервенция по повод усложнена плевропневмония. При 2 от децата, се извърши само лаваж на гръдната кухина, при другите 5 деца след визуализацията на засегнатия бял дроб се премина към конвенционална торакотомия с последваща оперативна интервенция върху засегнатия бял дроб. Напълно възтановяване се постигна при всички деца.

Обсъждане: Въпреки големите постижения на детската гръдна хирургия, анестезиология и реанимация в последните години, леталитетът при тези заболявания остава сравнително висок, особено в ранна детска възраст, до и над 22-30%. (1,2,9)Торакоскопията дава реална преценка на типа възпаление на белодробния паренхим и плеврата, както дали има или не настъпили вече некротични промени.(2.4) Ето защо приложението на торакоскопия като етап от лечението на тези заболявания дава реална оценка на засегнатия бял дроб и подпомага значително избора на последващо лечение (4,6,10)

Ключови думи: Торакоскопия, плевропневмония, деца

Abstract

Introduction: Purulent-destructive diseases of the lungs and pleura are a widespread type of disease that is complicated in children. One of the most common causes of purulent-destructive diseases of the lungs and pleura in childhood is due to the complications of bacterial pneumonia affecting between 2 and 5 per 100 children annually.(1,3,5,6) Nowadays, the use of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) is becoming increasingly widespread for the treatment of purulent-destructive diseases of the lung and pleura. (2,4,7)

Aim: The aim of the study is to evaluate the method of surgical treatment after thoracoscopy, with complicated pleuropneumonia.

Material and Methods: For the period of 2 years (2017-2019), 7 diagnostic thoracoscopy were performed at the Department of Pediatric Surgery “ St. George” University Hospital- Plovdiv, with a '5' mm thoracoscop (5 boys and 2 girls) for the purpose of: assessing the condition of the affected lung and selecting subsequent therapeutic tactics.

Results: Thoracoscopy was performed in all children after a sternum was inserted, as a primary intervention for complicated pleuropneumonia. In 2 of the children, lavage of the chest cavity was performed only; in the other 5 children, after the visualization of the affected lung, he was switched to conventional thoracotomy with subsequent surgery on the affected lung. Full recovery was achieved in all children.

Discussion: Despite the great achievements of pediatric breast surgery, anesthesiology and resuscitation in recent years, the mortality rate in these diseases remains relatively high,

especially in infancy, up to and above 22-30%. (1,2,9) Thoracoscopy gives a real assessment of the type of inflammation of pulmonis and pleura, whether or not necrotic changes have already occurred.(2.4) Therefore, the use of thoracoscopy as a stage in the treatment of these diseases gives a real assessment of the affected lung and greatly supports the choice of subsequent treatment (4,6,10)

Keywords: Thoracoscopy, pleuropneumonia, children

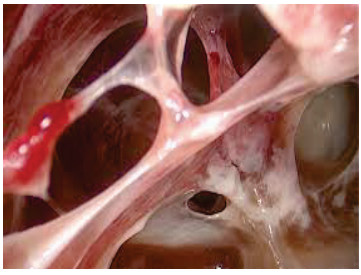
Въведение: Гнойно-деструктивните заболявания на белия дроб и плеврата са широко разпространен вид заболявания, протичащи усложнено при децата. Една от най-честите причини за настъпването на гнойно-деструктивните заболявания на белия дроб и плеврата в детската възраст е вследствие настъпилите усложнения от бактериална пневмония, засягаща годишно между 2 и 5 на 100 деца. (1,3,5,6) В днешно време за лечение на гнойно-деструктивните заболявания на белия дроб и плеврата все по-широко навлиза използването на видео-асистираната торакоскопска хирургия (VATS). (2,4,7)

В момента видео-асистираната торакоскопска хирургия се прилага широко, главно при диагностицирането на усложнена плевропневмония. (1,8,9,10) Прилага се при лечението на плеврален излив, белодробни абсцеси, вродени и придобити кисти на белия дроб. (2,5) Описани са и случаи за успешното лечение на ехинококови кисти, използвайки ВАТХ. Прилагането и в детската възраст непрекъснато се разширява. (1,4,8)

Цел: Цел на проучването е да се извърши преценка на метод на хирургично лечение след прилагането на торакоскопия, при усложнена плевропневмония.

Материал и Методи: За период от 2 години (2017- 2019) в Клиниката по Детска хирургия УМБАЛ “Св. Георги”-гр. Пловдив са проведени 7 диагностични торакоскопии с ”5’ мм торакоскоп при (5 момчета и 2 момичета) с цел: преценка състоянието на засегнатия бял дроб и избор на последваща лечебна тактика.

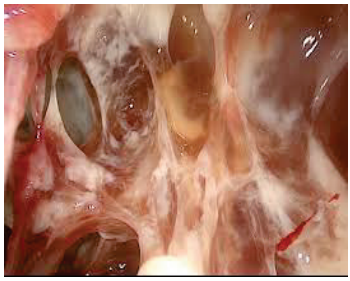
Резултати: При всчки деца се проведе торакоскопия след поставен по спешност торакален дрен, като първична интервенция по повод усложнена плевропневмония. В два от случаите се извърши диагностична торакоскопия през достъпа на торакоцентезата с „5“ мм торакоскоп с „0“. Визулизираха се нежни плеврални сраствания, възпалена париетална и висцерална плевра, но без данни за некроза на белодробен паренхим. **фиг.1**.



фиг.1 Фибринови повлекла, без наличие на гнойна колекция

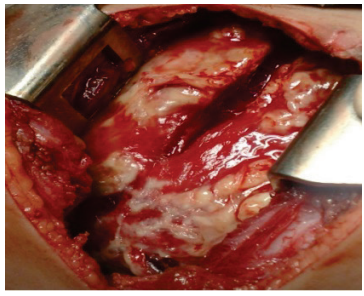
Извърши се лаваж на плевралната кухина до бистри промивни води, и се постави 20 Fr дрен.

При другите 5 деца след визуализацията на засегнатия бял дроб **фиг.2** се премина към конвенционална торакотомия поради наличието на плътни плеврални сраствания с образували се гнойни инкапсулати.



Фиг. 2 Масивни плеврални сраствания, образуващи кухини изпълнени с гноен ексудат

При едно от децата се извърши декортикация на висцералната плевра, а при други две се наложи извършването на декортикация на висцералната плевра и атипична резекция на горен и долен лоб на левият бял дроб. **Фиг. 3**



Фиг.3. Гангренозно променена висцерална плевра.

При останалите две деца се намериха белодробни абсцеси съответно в горен десен лоб, и долен ляв лоб. Извърши се абсцесотомия с евакуация на гнойния ексудат и капитонаж на абсцесните кухини. Позициониран торакален дрен. Комбинирана антибиотична терапия съобразена с микробиологичния резултат е приложена при всичките оперирани деца. Следопертатвни усложнения не сме наблюдавали. При всички пациенти се отчете добър ранен и късен следоперативен резултат.

Обсъждане: По литературни данни първата видео-торакоскопска процедура е извършена през 1991 год. от Ralph Lewis в Съединените американски щати, а първата VATS при дете с цел: лечение на плеврален емпием е осъществена от Kern et Rodgers през 1993 год.(1,3,5)

През последното десетилетие в клиничната практика започнаха да внедряват миниинвазивни операционни интервенции с прилагане на видеоендоскопска техника. В последно време ние все по-често срещаме публикации за прилагане на видеоторакоскопия предимно с диагностични цели. (7,8,10) В Клиниката по Детска хиригия на УМБАЛ „Св.

Георги“- гр. Пловдив при 7 деца приложихме VATS именно за такава цел, което ни даде релна преценка за състоянието на засегнатия бял дроб и за избора на метод за хирургично лечение.

Въпреки големите постижения на детската гръдна хирургия, анестезиология и реанимация в последните години, леталитетът при тези заболявания остава сравнително висок, особено в ранна детска възраст, до и над 22-30%. (2,6) Торакоскопията дава реална преценка на типа възпаление на белия дроб и плеврата, както дали има или не настъпили вече некротични промени, както при диагностичираните при нас деца. Ето защо приложението на торакоскопия като етап от лечението на тези заболявания ни дава реална оценка за състояниетожна засегнатия бял дроб и подпомага значително избора на последващо лечение.

Литература:

1. 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 образувателна степен „Доктор” София 2011.

2. Колев К. **Възпалителни плеврални изливи. Плеврален емпием.** Inspiro. Гнойни болести на белия дроб.Брой 4, 12.2008.

3. Р. Асенов, Ал. Маринов, Т. Бадаров, С. Аждерян. **Хирургично лечение на плеврален емпием.** Inspiro. Гнойни болести на белия дроб. Брой 4, 10.2008.

4. Cassina P. C . и соавт. **Видеоторакоскопия в лечении эмпиемы плевры: подходы в зависимости от стадии и результаты**. Thorac Cardiovasc Surg.l999 Feb 117(2) : 234-8

5. Jin-Shing Chen, MD, PhD, Kai-Chieh Huang, MD, Yen-Ching Chen, ScD, Hsao-Hsun Hsu, MD, Shuenn-Wen Kuo, MD, Pei-Ming Huang, MD, Jan-Ming Lee, MD, PhD, and Yung-Chie Lee, MD, PhD. **Pediatric empyema: Outcome analysis of thoracoscopic management**. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009 May; 137(5):1195-9.

6. Shanta Velaiutham, Sanjeeva Pathmanathan, Bruce Whitehead, Rajendra Kumar. **Video-assisted thoracoscopic surgery of childhood empyema: early referral improves outcome.** J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137:1195-9.

7. Michael Schweigert MD, Attila Dubecz MD, Rudolf J. Stadlhuber MD, Hubert J. Stein MD. **Modern History of Surgical Management of Lung Abscess.** Ann Thorac Surg 2011;92:2293–7.

8. AB Chang**. Paediatric Chronic Suppurative Lung Disease**. Alice Springs Hospital.2004;(4):125-129

9. Alpay Sarper, MD Arife Ayten, MD Ilhan Golbasi, MD Abid Demircan, MD Erol Isin, MD. **Bronchogenic Cyst.** Tex Heart Inst J 2003;30:105-8.

10. E. Pappalardo, A. Laungani, M. Demarche, P. Erpicum. **Early Thoracoscopy for the Management of Empyema in Children.** Acta Chir Belg, 2009, 109, 602-605.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА СВЪРЗАНИ СЪС ЗДРАВНОТО ОБРАЗОВАНИЕ В БЪЛГАРСКИТЕ УЧИЛИЩА

Елка Тосева[1], Илияна Тосева[2], Светла Иванова[3]
[1]МУ-Пловдив, България, Факултет по обществено здраве, катедра „Хигиена и екомедицина“
[2]МУ-Пловдив, България, Факултет по обществено здраве, студент
[3]Обединено училище „Иван Вазов“, Зафирово, България, старши учител

CHALLENGES RELATING TO HEALTH EDUCATION IN BULGARIAN SCHOOLS

Elka Toseva[1], Iliyana Toseva[2], Svetla Ivanova[3]
[1]Medical University of Plovdiv, Bulgaria, Faculty of Public Health, Department of Hygiene and Ecomedicine
[2]Medical University of Plovdiv, Bulgaria, Faculty of Public Health, student
[3]Ivan Vazov Secondary School, Zafirovo, Bulgaria, senior teacher

Abstract: There have been identified worrying trends in adolescents health in representative studies in Bulgaria over the past 15 years. **The aim** of this review is studying at the legislation, problems, and challenges in the education system in Bulgaria about adolescents, their health education and their choice of healthy lifestyles. **Material and Methods**: Legislation, strategies, projects and scientific literature on this problem in Bulgaria have been studied. **Results**: Legally, health education is provided in schools in Bulgaria. However, there are problems associated with risky sexual behavior, high rate of early pregnancy, increased use of alcohol, cigarettes and psychotropic substances, increased number of socially significant diseases such as diabetes, obesity, internet addiction. **Conclusion**: The Bulgarian School is not adequately responding to the needs of adolescents for health education and building a healthy lifestyle at the present. It is necessary to provide separate health education classes, which can be achieved effective positive results through different approaches. There is also a need to improve adolescents' access to information, counseling and services that are appropriate for young people that are tailored to their specific needs.
Key words: adolescents, Bulgarian schools, health education problems, healthy lifestyle.

Въведение

Здравното образование в периодите на детство и юношество е важно за формиране на модел на поведение на здрав индивид със здравословни навици на живот. Постигането на здравна грамотност става чрез динамичното взаимодействие между индивидите и средата, в която те живеят, учат или работят. Партньори в този процес са семейството, училището, държавата, неформалните общности, средствата за информация, литературата и изкуството и др. Съвременното здравно образование в училищна среда изисква активна комуникация между ученици, учители, училищни психолози, медицински специалисти и др. (Mircheva -

Iglikina, 2019). То има своите принципи като: личен невербален пример за възприемане на родители, учители, лекари, известни личности в обществото; разнообразие спрямо пътищата за въздействие; интегративност спрямо преподаваните дисциплини; прилагане на индивидуален подход; недопускане на негативно въздействие върху възпитавания; продължителност и непрекъснатост на процеса (Prodanov, 2011). Независимо от високата ангажираност на България чрез законодателството, приетите стратегии и програми спрямо подрастващите, през последните години редица представителни за страната ни изследвания показват обезпокоителни тенденции по отношение на тяхното здраве. Те са свързани с рисково сексуално поведение, висока честота на ранната бременност, увеличена употребата на алкохол, цигари и психотропни вещества, ниска физическа активност, нарастване на броя на социално значими заболявания като диабет, затлъстяване, артериална хипертония, разпространение на агресията и насилието в училище, кибер-зависимост.

Целта на този преглед е да проучи законодателството, проблемите и предизвикателствата пред образователната система в България по отношение на здравното образование на подрастващите и избора им на здравословен начин на живот.

Материал и методи

Проучени са законодателството, стратегии, проекти, научната литература за България, данни от Европейския портал за здравна информация, доклади на UNICEF и Европейския офис на СЗО по проблемите на здравното образование и навиците на подрастващите в областите двигателен режим, хранене, тютюнопушене, употреба на алкохол и наркотици, агресия в училище, рисково сексуално поведение.

Резултати и обсъждане

В България разработването на първите здравно-образователни програми, насочени към здравословния начин на живот на младежта започва през 1987 г. През 2014 г. Регионалният офис на СЗО за Европа разработи европейската стратегия за детско и юношеско здраве (2015–2020 г.), която беше приета от всички страни-членки (WHO, 2018.) Нашето законодателство е хармонизирано с европейското в областта на образованието чрез Закон за предучилищното и училищното образование (2015), Наредба № 5 за общообразователната подготовка (2015), Наредба № 13 за гражданското, здравното екологичното и интеркултурното образование (2016), Наредба за приобщаващото образование (2017) и др. нормативи. През годините са приети Оперативна програма „Развитие на човешките ресурси“ (2007-2013 г.), Национална програма за училищно образование и предучилищно възпитание и подготовка (2006-2015), Национален интегриран план за прилагане на Конвенцията на ООН за правата на детето (2006-2009), Национална стратегия за младежта (2012 – 2020), Национална здравна стратегия (2020) и др. Въпреки законовата обезпеченост, делът на публичните разходи за образование в България остава трайно сред най-ниските в ЕС – между 3,7% и 4,2% от БВП в периода 2012 – 2014 г. (UNICEF, 2018).

Шестото проучване на училища за алкохол и други наркотици констатира, че България е на първо място сред европейските страни с най-високо разпространение на тютюнопушене в юношеска възраст, 86% от учениците на 16-годишна възраст са употребявали алкохол някога през живота си; нараства злоупотребата с психо-активни вещества: 30% от учениците на същата възраст са опитвали поне веднъж някакъв наркотик. Критичната за начало на тютюнопушене се оказва възрастта между 13-14 години (EMCDDA & ESPAD, 2016). Рисковото сексуално поведение на юношите, както и ниската здравна култура са основна причина за абортите в тази възрастова група. Сумарният дял на абортите и ражданията от майки до 19 години спрямо общия брой раждания се снижава от 22.6% през 2003 г. на 14.4% през 2013 г. Въпреки това страната ни остава с един от най-високите показатели за ражданията във възрастовата група до 20 години сред бившите социалистически страни в Европа и сред държавите в ЕС. За сравнение в Словения и Чехия съответните дялове през 2013 г. са 1,1% и 2,6% (UNICEF, 2018). Според препоръчителните международни стандарти двигателната активност в ученическа възраст следва да е минимум 60 или повече минути дневно. При българските ученици на 11 години около 30%

от момичетата и около 42% от момчетата, респ. 18% от момичетата и около 25% от момчетата на 15 години, покриват този минимум (WHO, 2016). Делът на младите българи използващи ежедневно компютър във възрастовата група 16-24 г. е 82% при средно 95% за ЕС. Ежедневно използват интернет услуги 80 % от млади българи на възраст 15-24 г. – при средно 94% за ЕС (National Youth Strategy (2012 – 2020). България е сред водещите страни в Европа по продължително гледане на телевизия и използване на електронни игри и компютри във възрастта 11-13 години. Намалената физическа активност, наред с неправилното хранене, са сред факторите, обуславящи по-високия риск от наднормено тегло и затлъстяване (UNICEF, 2018). За периода 2011 – 2014 г. в България се наблюдава положителна тенденция за намаляване или задържане на честотата на свръхтеглото и затлъстяването сред децата в ученическа възраст (UNICEF, 2018). През 2014 г. с наднормено тегло са общо 30,1% от децата между 5- и 18-годишна възраст включително 19,8% със свръхтегло и 10,3% със затлъстяване. При момчетата честота на наднормено тегло и затлъстяване е по-висока.

Резултатите от проучванията са тревожни. Те показват неефективност в здравното образование въпреки законодателството и усилията на институциите.

Проучване на сексуалното и репродуктивното здраве през 2017 г. сред 490 ученици между 13 и 19 години от 11 училища в 6 български града е установено, че 81% са имали в училище тематични събития по здравно образование на тема сексуално и репродуктивно здраве, m,r 34% е реализирано в часове в определени предмети в училище.(Chileva, 2018). От проучване през 2015 г. на ученици от 8 – 11 клас във Варна става ясно, че около 20 – 30% от тях имат неточна или непълна информация по отношение на теми, свързани с хранене, двигателна активност, употреба на наркотични вещества. 80% споделят, че в училище никога не са провеждани срещи с родителите по тези теми; информацията в училище се поднася основно от класния ръководител (68%) и училищния психолог (56%). Медицинските специалисти и външните лектори са ангажирани по-рядко (26%). 59% от учениците споделят, че най-често са били провеждани лекции по дадена тема. Над 50% от анкетираните ученици предпочитат в здравно-образователния процес да бъдат включени именно медицински лица и специалисти в конкретната област. (Tarpomanova, 2018).

В българското училище съществуват две форми за управление на здравните стратегии: моралистична и демократична. При моралистичната нормативно се забраняват употребата на алкохол, тютюнопушенето и наркотиците, а сексуалната проблематика се премълчава и заобикаля. Предизвикателство е демократичната стратегия, която цели формиране чувство за лична отговорност и за собствен избор (Prodanov, 2011). Тя залага на личния пример. При нея учителите и училищните лидери имат решаваща роля в подпомагането на развитието на младежите и са ключови фигури в промяната на поведението им. За да е успешна е необходимо насърчаване на сътрудничеството между учители и ученици, автономията и разпределеното лидерство в рамките на учебните общности, мотивиране и ангажиране на всички участници в обучението (ЕС, 2018). Поддържането на положително взаимодействие между много и различни заинтересовани страни (междусекторно сътрудничество) е предизвикателство, което може да се постигне чрез създаването на мрежи за обучение и развитие в училищните образователни системи. През 2017 г. за България е отчетено, че има приета здравна стратегия за децата и юношите и бюджет към нея, планове за преразглеждане на стратегията преди 2020 г., система за мониторинг и механизъм за междусекторно планиране (WHO, 2018).) В училищата са въведени отделни часове по здравно образование, но все още няма самостоятелен общообразователен предмет в гимназиалния курс, който да представя най-актуалните проблеми, имащи отношение към здравето и живота на младите хора и тяхното бъдеще. Отделни теми и компетентности се засягат в общообразователната подготовка в рамките на „Човекът и природата“ и „Биология и здравно образование“, в часа на класа, факултативни часове, в заниманията по интереси, чрез дейностите по обща подкрепа за личностно развитие и чрез ученическото

самоуправление. Все още не е осигурен достъп до системно интерактивно здравно и сексуално образование за всички български ученици. Проведените проучвания установяват, че учениците от гимназиалния курс предпочитат дискусиите, дебатите, ролевите игри, в които те могат да изразят свое мнение и да го защитят, срещи със специалисти, участие в клубове, научни семинари. За тях най-подходящата форма да се осъществяват образователни сесии на тези теми е комбинация от онлайн обучения и срещи лице в лице, на които да обсъдят конкретни казуси и въпроси. При поднасянето на информацията за тях водещи са визуалните, игровите и интерактивни елементи (Chileva, 2018; Garcia-Moya et al., 2019.

Заключение

Законодателно в България е осигурено здравно образование в училищата, но към момента то не отговаря адекватно на потребностите на подрастващите за формиране на здравна култура и изграждане на здравословен начин на живот. Необходимо е да се предвидят самостоятелни часове за здравно образование, в които чрез различни съвременни подходи да се постигнат ефективни положителни резултати за здравословен начин на живот на подрастващите. Налице е и необходимост да се подобри достъпа на подрастващите до информация, консултиране и услуги, подходящи за младите хора, които да са съобразени с техните специфични потребности.

Литература

Chileva, A. Systematic health and sex education in the Bulgarian school. 2018. Available at: https://loveguide.bg/wp-content/uploads/2018/02/loveguide.bg-Sexual-Health.pdf. (Bg)

European Commission. European ideas for better learning: the governance of school education systems. The final report and thematic outputs of the ET2020 Working Groups Schools (2016 – 2018). Brussels, 2018.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD). ESPAD Report 2015 Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. Luxembourg, 2016.

Garcia-Moya, I., Brooks, F.M., Moreno, C. Humanizing and conducive to learning: an adolescent students' perspective on the central attributes of positive relationships with teachers. European Journal of Psychology of Education, 2019. Available at: https://doi.org/10.1007/s10212-019-00413-z.

Mircheva-Iglikina V. Contemporary emphasis on health schooling and health education in the Bulgarian school. Continuing i-education, 2019. Available at: https://diuu.bg/emag/8812/2/#8. (Bg)

National Youth Strategy (2012 – 2020). State Gazette, No. 21/2012. (Bg).

Ordinance on inclusive education. State Gazette, No. 86/2017. (Bg)

Ordinance No. 5 of November 30, 2015 on general education preparation. State Gazette, No. 95/2015. (Bg)

Ordinance No. 13 of 21 September 2016 on Civic, Health, Environmental and Intercultural Education. State Gazette, No. 80/2016. (Bg)

Preschool and School Education Law. State Gazette, No. 79/2015. (Bg).

Prodanov G. Health education - subject, tasks, principles, methods, forms, content. In: Prodanov G. (Ed.). Hygiene and health education. Astarta, Plovdiv, 2011, p.10-17). (Bg)

Tarpomanova T. Opportunities for Public Health Inspectors to work as Specialists in Health Education in Schools. Health Economics and Management, 2018, 1(67):33-38.). (Bg)

UNICEF. Situational Analysis of Children and Women in Bulgaria 2017. Sofia, 2018. (Bg)

WHO Regional Office for Europe. Growing up unequal: gender and socioeconomic differences in young people's health and well-being. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC). Copenhagen, Denmark, 2016

WHO Regional Office for Europe. Situation of child and adolescent health in Europe. Copenhagen, Denmark, 2018.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

СУБДУРАЛНА ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА МЕТАСТАЗА ОТ БЕЛОДРОБЕН АДЕНОКАРЦИНОМ

Атанас Даварски[1], Иво Кехайов[1], Мария Гичева[2], Борислав Китов[1]
1Катедра по неврохирургия, МФ, Медицински Университет - Пловдив
2 Клиника по неврохирургия УМБАЛ "Св. Георги"ЕАД–Пловдив

Summary

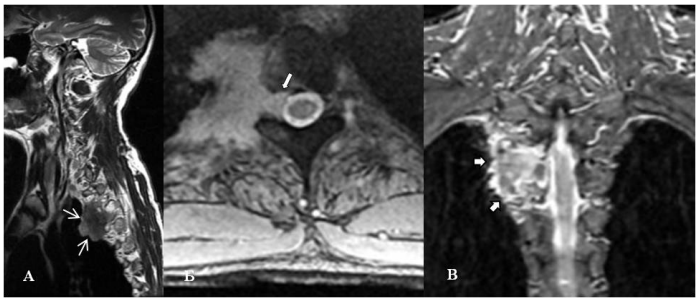
Intradural extramedullary metastases of systemic neoplasms are extremely rare and associated with the progression of the underlying disease.
We report a case of 46-year-old male operated on for moderately differentiated lung adenocarcinoma. Postoperatively, he underwent six courses of chemotherapy and radiotherapy. He developed progressive severe inferior paraparesis accompanied by excruciating pain between the shoulders two years later. Magnetic resonance imaging revealed metastases in the bodies of T_2 and T_3 vertebrae with adjacent intradural extramedullary lesion compressing the spinal cord. The patient underwent surgical decompression and vertebral body cement augmentation that lead to pain relief and partial neurological recovery. The histological examination was consistent with metastasis from low differentiated pulmonary adenocarcinoma. Surgical resection of intradural extramedullary metastasis improves patient quality of life by reducing pain intensity and neurological deficit.
Keywords: Intradural extramedullary metastasis, pulmonary adenocarcinoma, surgery

Въведение

Около 70% от онкологично болните пациенти развиват спинални метастази. Тази честота проявява тенденция за увеличение вследствие застаряването на населението и напредъка в лечението на първичната лезия увеличаващ преживяемостта на пациентите [1]. Субдуралните екстрамедуларни метастази (СЕМ) от системни неоплазми са изключително редки и се свързват с напредналото състояние на първичното заболяване [2]. СЕМ включително и от първични церебрални тумори, получени чрез ликворна дисеминация са едва 1,6% - 6% от всички гръбначни тумори [1,3,4]. В свое ретроспективно аутопсионно поучване на 627 починали пациенти с неопластични заболявания Costigan и Winkelman установяват, че СЕМ представляват 8,5% от метастазите в ЦНС и 2,1% от всички неопластични заболявания, като в 84,6% произлизат от бронхогенен карцином [5].
Целта на настоящата публикация е да представи случай на СЕМ от белодробен карцином и се направи преглед на литературата.

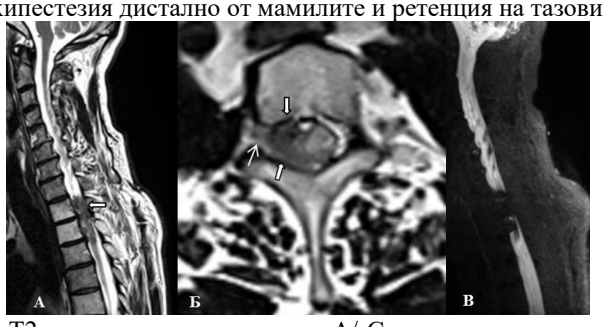
Описание на случая
Касае се за пациент на 46 год., при който преди 1 год. и 9 месеца е диагностициран белодробен карцином, прорастващ към вертебралния канал на ниво Th_3-Th_4. Проведената КТ на гръден кош установява данни за белодробен карцином вдясно паравертебрално, прорастващ към вертебралния канал на нивото на Th_2-Th_3. Осъществената MRT показва, че по-голямата част на лезията е разположена паравертебрално, ангажира и деструира отчасти

второ и трето ребро вдясно, дясна дъга и processus transversus на втори торакален прешлен, както и ипсилатералната костовертебрална става. По-малка част на неоплазмата е разположена по хода на коренчевия канал и достигаща медиално до текалния сак, без да причинява компресия и дислокация на гръбначния мозък (Фиг. 1).
Осъществена е билобектомия и частична резекция на телата на Th_2 и Th_3. Хистологичният резултат от туморната формация показва умерено диференциран аденокарцином на белия дроб и бронх без туморна инфилтрация, а от прешленното тяло - фиброзна тъкан с метастази от аденокарцином (Фиг. 4 А)
Следоперативно пациентът е провел палиативно лъчелечение на Th_2 и Th_3 (4 x 3,5 Gy), 6 курса химиотерапия и радиохирургия SBRT (3 x 12 Gy). Осъщественият осем месеца по-късно PET/CT, показва наличие на туморни разсейки в телата на Th_2 и Th_3, както и новопоявила се пулмо-пулмонална метастаза ипсилатерално.



Фиг.1. МРТ Т2. А/ Сагитална проекция - разположена вдясно туморна формация на ниво Th_3–Th_4 (стрелки); Б/ Аксиална проекция - навлизане медиално на лезията в коренчевия канал, и достигането до dura mater без да компримира гръбначния мозък; В/ Коронална проекция - разположение на лезията и взаимоотношенията ѝ с текалния сак.

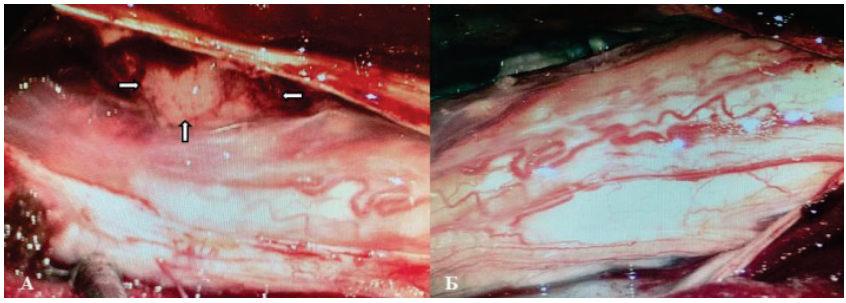
Една година по-късно се появяват болки между плешките, които постепенно ирадират към краката. Появила слабост за двата крака, която затруднила походката му до степен да не може да стои на краката си, поради което постъпва в неврологично отделение. Направената КТ на главен мозък е нормална. След консултация с неврохирург, е осъществен и МРТ на торакален гръбнак, която установява метастази в телата на Th_2 и Th_3 прешлени и интрадурално екстрамедуларно разположена на ниво Th_2–Th_3 вдясно лезия, компримираща гръбначния мозък (Фиг. 2).При постъпването си в клиниката по неврохирургия пациентът е с изразена вертебралгия (Р4 по скалата на Denis), долна спастична парапарeза (Frankel grade C), проводникова хипестезия дистално от мамилите и ретенция на тазови резервоари.



Фиг.2. МРТ Т2 преди втората операция. А/ Сагиталната проекция показва наличие на интрадурална лезия на ниво Th_2–Th_3 (стрелка) и хиперинтензен сигнал от телата на Th_2, Th_3 и Th_6; Б/ Аксиалната проекция установява интрадурална екстрамедуларна лезия разположена около дясната половина на medulla spinalis (черно-бели стрелки),

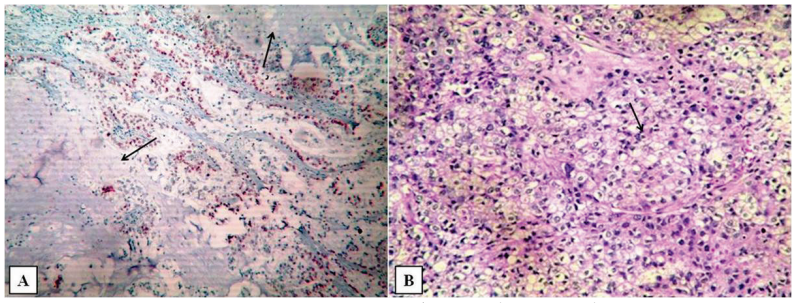
както и разширен десен коренчев канал (бяла стрелка); В/ МРТ миелограма – на нивото на Th_2–Th_3 не се установява субарахноидно пространство

Предвид данните за метастази в телата на Th_2 и Th_3 прешлени, СЕМ на ниво Th_2–Th_3 и прогресиращата неврологична симптоматика се реши пациента да бъде опериран. Осъществена е вертебропластика на ниво Th_2 и ламинектомия на Th_2 и Th_3. След отваряне на дурата се попадна на екстрамедуларна туморна формация, разположена вдясно вентролатерално и стенодопирно до Th_3 коренче, която се отстрани чрез микрохирургична техника видимо тотално (Фиг. 3). След херметизиране на дурата се направи и вертебропластика на Th_3 с 3cc костен сегмент.



Фиг.4. Интраоперативни снимки. А/ След отваряне на dura mater се разкрива интрадурално екстрамедуларно разположената туморна формация (стрелки); Б/ след премахване на тумора

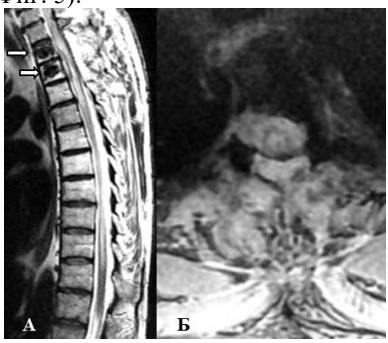
Хистологичният препарат показа данни за метастаза от белодробен аденокарцином, с прогресия на тумора от умерено диференциран в ниско диференциран (Фиг. 4 В).



Фиг. 4. Хистологичен резултат от: А/ От бял дроб. Първичен умерено диференциран светлоклетъчен белодробен аденокарцином с папиларни и муцинозни участъци (стрелка). ИХХ, TTF1 положителен в ядрата на туморните клетки. *Napsin A* положителен в цитоплазмата на клетките Ув. х 40. В/ Интрадурална метастаза от белодробен аденокарцином. Представена е само от солидна светлоклетъчна компонента (стрелка), която е ниско диференцирана. Налице е прогресия на тумора от умерено диференциран в ниско диференциран. Наблюдава се дифузна инфилтрация от солидни гнезда от светли туморни клетки с централно разположено ядро. TTF1 умерено позитивира туморните ядра. *Napsin A* е отрицателен в клетките от метастазата Ув. х 200 H.E

В ранния следоперативен период се отчете редукция на болката до P3 по скалата на Denis, а в началото на втората седмица миелопатията показа тенденция към преминаване към grade D по скалата на Frankel – пациентът започна да ходи с помощни средства.

Контролна МРТ потвърди премахването на туморната лезия, както успешно осъществените вертеброластики на Th_2 и Th_3 (Фиг. 5).



Фиг. 5. Следоперативна МРТ Т2. А/ Сагиталната проекция показва осъществените вертебропластика на Th_2 и Th_3 (стрелки) и отсъствието на интрадуралната екстрамедуларна лезия; Б/ Аксиална проекция

Обсъждане.

Скелетните метастази най-често са локализирани в гръбначния стълб, което ги прави най-честите гръбначно-мозъчни тумори, които се срещат 20 пъти по-често от първичните спинални неоплазми [6]. Аутопсионни проучвания показват, че 70% от починалите пациенти с неопластични заболявания имат спинални метастази, като само при 10% от тях е налице неврологична симптоматика [6,7]. Спинални метастази се наблюдават във всички възрастови групи, но най-често в периода (40–65 години) и малко повече при мъже, което се потвърждава и от нашия случай [6].

Диагностицираните СЕМ от неневрогенни неоплазми са много редки, като честотата им е 5% от всички вторични заболявания на гръбначния стълб. Появата им се свързва с напреднало първично неопластично заболяване и най-често произхождат от аденокарцином на белия дроб и млечна жлеза, подобно и на описания от нас случай [3,4,8,9]. СЕМ са значимо неврологично усложнение на системните неоплазми, като честотата им варира от 3% до 43% според клинични и патоанатомични проучвания, като само 0,8%–3,9% са симптоматични [2,8–10] Попадането в субдуралното пространство на туморни клетки е възможно посредством ликвора от метастази на главния мозък, по хематогенен път (артериален или чрез венозния плексус на Batson), чрез директна инвазия на обвивките на гръбначния мозък или посредством лимфатичните периневрални дуктуси [11]. При нашия случай попадането на метастазата в интрадуралното пространство е възможно по няколко от възможните патогенетични механизми. Ангажирането на първичната паравертебрална лезия на коренчевия канал и стенодопирните ѝ отношения с текалния сак правят възможно проникването в интрадуралното пространство или чрез директна инвазия или чрез периневралния лимфатичен път. От друга страна наличието на допълнителни метастази в други прешленни тела говорят в полза на хематоген път.

Въпреки че благодарение на напредъка в лечението пациентите със злокачествените заболявания живеят по-дълго, спиналните метастази влошават качеството им на живот и скъсяват тяхната преживяемост [12]. Локализацията на метастазата при нашия пациент потвърждава твърдението на Chen и Tsai, че торакалният отдел на гръбнака се засяга най-често (70%), следван от лумбалния отдел (20%) и шийния (10%) [7].

СЕМ може да се появи между няколко седмици и 17 години след диагностицирането и лечението на първичната неоплазма, като често се наблюдава бързо влошаване на състоянието и влошаване прогнозата на пациента [3,11,13]. Нашият случай показва, че дори и след напълно адекватно лечение (лъчелечение, радиохирургия и химиотерапия) е възможно развитие на метастаза в рамките на по-малко от 2 години, което доказва, че след

терапия туморните клетки се видоизменят, загубват рецепторите, които са податливи на химиотерапевтичните лекарства и прогресира най-устойчивият туморен клон, който е най-недиференциран [14].

При възникване на СЕМ средната преживяемост на пациентите е около 7,5 месеца, а преживелите около година са 10% - 22% [3,8,11,13].

Следоперативните резултати при нашия болен потвърждават изказаното мнение в литературата, че хирургичната резекция на СЕМ подобрява качеството на живот на пациентите, чрез намаляване интензитета на болка и неврологичния дефицит, като хирургичните усложнения са редки [11].

Заключение

Въпреки, че СЕМ са редки лекарите трябва да са запознати с подобна възможност, особено в случаите когато първичното злокачествено заболяване е асоциирано с паранеопластичен синдром, който може да протече с неврологична дисфункция [15]. Изключването на възможността за СЕМ може да доведе до пропускане на възможността за ефективна намеса за подобрение кеството на живот на пациентите.

Библиография

1. Tsai HC, Chen HL, Hsu YH, et al. Surgical Experiences with Intradural Spinal Metastases from Systemic Neoplasms. J. Cancer Res. Pract. 2010;26(1):12–20.
2. Lee S, Ahn HK, Park YH, et al. Leptomeningeal metastases from breast cancer: intrinsic subtypes may affect unique clinical manifestations. Breast Cancer Res Treat 2011;129:809–817.
3. Schick U, Marquardt G, Lorenz R. Intradural and extradural spinal metastases. Neurosurg Rev 2001;24(1):1–5.
4. Rose PS, Buchowski JM. Metastatic Disease in the Thoracic and Lumbar Spine: Evaluation and Management. J Am Acad Orthop Surg 2011;19:37–48.
5. Costigan DA, Winkelman MD. Intramedullary spinal cord metastasis. A clinicopathological study of 13 cases. J Neurosurg 1985;62(2):227–33.
6. Perrin RG, Laxton AW. Metastatic spine disease: epidemiology, pathophysiology, and evaluation of patients. Neurosurg Clin N Am 2004;15:365–73.
7. Chen CH, Tsai MD. T3-4 intradural extramedullary adenocarcinoma: A case report Fu-Jen Journal of Medicine 2017;15(1):31–35.
8. Regierer AC, Stroux A, Kuhnhardt D, et al. Contrast-enhancing meningeal lesions are associated with longer survival in breast cancer-related leptomeningeal metastasis. Breast Care (Basel) 2008;3:118–23.
9. Schulz M, Lamont D, Muthu T, et al. Metastasis of breast cancer to a lumbar spinal nerve root ganglion. Spine (Phila Pa 1976) 2009; 34:E735–39.
10. Sharma M, Abraham J. CNS metastasis in primary breast cancer. Expert Rev Anti-cancer Ther 2007;7:1561–1566.
11. Wostrack M, Pape H, Kreutzer J, et al. Surgical reatment of spinal intradural carcinoma metastases. Acta Neurochir (Wien) 2012;154:349–357.
12. Viereck MJ, Ghobrial GM, Beygi S, Harrop JS. Improved patient quality of life following intradural extramedullary spinal tumor resection J Neurosurg Spine. 2016 25:640–645.
13. Le Rhun E, Taillibert S, Zairi F, et al. A retrospective case series of 103 consecutive patients with leptomeningeal metastasis and breast cancer. J Neurooncol 2013;113:83–92.
14. Amirouchene-Angelozzi N, Swanton C, Bardelli A. Tumor Evolution as a Therapeutic Target. Cancer Discovery 2017;7(8):805 –17.
15. Rinaldo L, McCutcheon BA, Kerezoudis P, et al. Outcomes After Surgical Treatment of Intradural-Extramedullary Spinal Cord Tumors: A Review World Spinal Column Journal, 2016; 7(2):121 - 128.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

PRIMARY SPINAL EPIDURAL ABSCESS IN THE CERVICO - THORACIC REGION

Borislav Kitov[1], Ivo Kehayov[1], Atanas Davarski,[1]
Margarita Kitova-John[2]
[1] Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria
[2]South Wight Medical Practice, Niton, Isle of Wight, UK

SUMMARY
A 48-year-old female complained about severe neck pain, progressive extremity weakness, predominantly in the arms, and fever beyond 38.6ºC. The patient had been diagnosed with pneumonia several days before onset of symptoms. She underwent computed tomography of the cervical spine and lumbar puncture that did not detected any abnormalities. Due to neurological decline she was referred to magnetic resonance scanning. It demonstrated dorsal spinal epidural lesion in the cervical region extending from the level of the fifth cervical to the second thoracic vertebra that caused severe spinal cord compression. The finding was interpreted as primary spinal epidural abscess. Surgical decompression and abscess drainage was performed in an emergency setting combined with posterior screw fixation of the affected segment in order to avoid further spinal instability and deformity. Postoperatively, the patient reported substantial local pain relief and improvement of neurological functions. A causative pathogen was not identified.
Key words: primary spinal epidural abscess, quadriparesis.

INTRODUCTION

Spinal epidural abscess (SEA) is rare but serious infectious disease that localizes beneath dura mater and spinal periosteum. In the acute phase, it represents as purulent fluid collection that in the chronic phase transforms into granulations [1]. Despite recent development of medical and pharmaceutical industry, SEA outcome can be dismal even fatal with mortality rate varying from 3% to 20% [2]. According to pathological mechanism of formation, SEAs can be divided into three types: A/ Primary SEA that arise from remote infectious focus which disseminates directly to the spinal epidural space via hematogenous route (arterial or venous); B/ Secondary SEA as a result of per continuitatem spread of infection from adjacent spondylodiscitis and/or paravertebral abscess; C/ Yatrogenic SEA following surgery, lumbar puncture, local spinal anesthesia, etc. [3-5]. The incidence of SEA varies from 0.2 to 2.8 cases per 10000 hospital admissions with recent tendency to rise up to 2.5–3 cases per 10000 hospital admissions [4]. This tendency is a result of the aging of population, increased number of patients with risk factors (diabetes mellitus, intravenous drug use, immunosuppressive therapy), wide spread availability of modern neuroimaging diagnostics [4].

The purpose of this case report is to present the clinical course, laboratory and neuroimaging findings of primary SEA that will aid early diagnosis of this insidious disease.

CASE REPORT

We report the case of 48-year-old female patient who had been suffering from asthenia and fever beyond 38.6ºC for twelve days prior to hospital admission. She was then diagnosed with left-sided

pneumonia in internal care unit where she developed symptoms of excruciating neck pain and progressive extremity weakness, predominantly in the arms. Local physicians performed computed tomography (CT) scan of the head and cervical spine as well as lumbar puncture to rule out meningitis or degenerative spine disease but found no abnormalities. The patient was consulted by neurosurgeon who administered magnetic resonance imaging (MRI) of the cervical spine. Initial clinical examination at the neurosurgical clinic revealed severe local neck pain and stiffness (Denis Pain Scale - Grade P4), quadriparesis with arms being more involved than legs (Frankel Scale - Grade C), numbness distal to the clavicles, preserved voluntary bowel and bladder control.

INVESTIGATIONS

Blood tests detected leukocytosis (24.86 x 10^9/l), accelerated Erythrocyte Sedimentation Rate (ECR) of 60 mm/h and borderline elevation of serum C-reactive protein (CRP) of 10 mg/l. The MRI of the cervical spine showed left dorso-lateral epidural fluid collection that extended from the level of the fifth cervical to the second thoracic vertebra that caused pronounced spinal cord compression. There was no evidence of bone involvement and abnormalities. Therefore, the MRI data was considered to be consistent with primary SEA (Fig. 1). The gadolinium enhanced MRI demonstrated accumulation of contrast media at the periphery of the lesion which is a typical feature of SEA (Fig. 2).

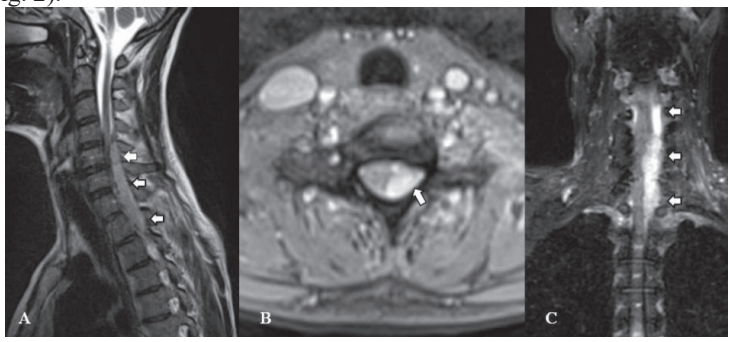


Fig.1. A/ Sagittal T2-weghted MRI – left dorsolateral epidural fluid collection in the C5-T2 region (arrows); B/ Axial T2-weighted MRI – hyperintense fluid collection at the level of C5 vertebra (arrow); C/ Coronal T2-weighted MRI – left lateral expansion of the SEA (arrows).

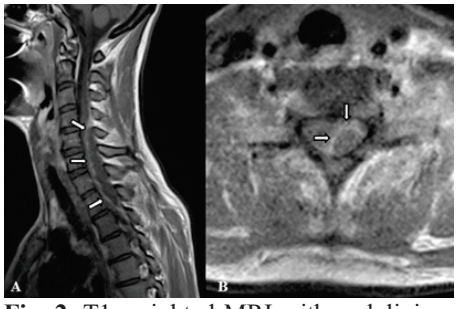


Fig. 2. T1-weighted MRI with gadolinium enhancement: A/ and B/ Sagittal and axial image demonstrated peripherral accumulation of contrast media within the capsule of the SEA (arrows).

Fig. 3. A/ Postoperative sagittal T2-weighted MRI demonstrating adequate spinal cord decompression with no sugns of recurrence; B/ Three-dimensional CT reconstructions shows the posterior screw fixation of the involved segment.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Primary SEA can mimic a variety of diseases. Many physicians are not familiar with this nosology due to its rarity. Patients harboring SEA may have abdominal or hip aches. Typical symptoms such

as fever, neck stiffness and leukocytosis may not always be present which often mislead medical professionals who prescribe inadequate therapy for renal or gastrointestinal conditions [6]. The initial diagnosis is incorrect in 74% of cases including unspecified septic condition, spondylodiscitis, degenerative spine disease, spinal metastases, meningitis, etc. [6,7].

TREATMENT

Our patient underwent emergency surgery because of rapid neurological decline. We performed cervical C5 and C6 laminectomies and evacuation and drainage of the SEA resulting in immediate spinal cord decompression in combination with C5-T1 posterior screw fixation in order to avoid further spinal instability and deformity (Fig. 3). The microbiological examination of the purulent collection did not identified causative pathogen. As a result we applied empiric wide-range antibiotic therapy.

OUTCOME AND FOLLOW-UP

The postoperative period was uneventful and the patient was discharged at day 16. She reported substantial local pain relief and improvement in motor function from Grade C to Grade D on the Frankel Scale.

DISCUSSION

SEA is a rare disease in clinical practice [8]. Primary SEA is even less frequent and some authors report incidence from 2% to 13.7% of all cases with SEAs which makes it extremely rare and unfamiliar to the medical society [3]. In a large study covering 10-year period, Ptaszynski et al. reported incidence of 0,88 cases per 100000 people [9].

Among risk factors mentioned in literature are male gender, diabetes mellitus, age between 50 and 70 years, intravenous drug use, hepatic cirrhosis, renal failure, neoplastic diseases, etc. [2,8,10,11]. Our patient did not harbor any of these conditions, therefore, primary SEA should not be automatically ruled out in cases with absence of risk factors.

The clinical triad of vertebral pain, fever beyond 38^{o}C and onset of neurological deficit is typical of spinal infections but it is present on average in about 50% of the cases with SEA [2]. Vertebral pain is observed in 50%-100% of the cases, radicular pain - in 50%-60%, neurological deficit - in 62%-80%, fever episodes - in 58%-67%, bowel and bladder disturbance - in 31%-58% of the cases [2,5,6,10]. Our patient presented with the classical clinical triad and the neurological deficit developed within several hours due to the direct accumulation of pus in the epidural space that caused acute spinal cord compression.

Primary SEA diagnosis requires the use of modern neuroimaging modalities. Unfortunately, plain radiographs and CT are not sensitive enough to detect the disease. The cervical CT scan failed to provide imaging diagnosis in our case. Adequate diagnosis can be achieved only by means of MRI or CT myelography but these examinations are not readily available in the GP's practice [7]. The MRI is able to differentiate primary from secondary SEA because the latter causes changes in the vertebral bodies and the intervertebral disc [3]. We support the statement of Avilucea and Patel that enhanced MRI shows two patterns of contrast media accumulation which depends on the type of the epidural effusion [1]. In typical SEA, the contrast media enhances the periphery of the lesion while the necrotic centre remains non-enhanced due to the lack of vessel proliferation (Fig. 2). In chronic stage with epidural granulations, the enhancement is diffuse and evenly distributed.

There is lack of consensus regarding the most common localization of primary SEA. González-López et al. and Arko et al. independently point out that the lumbar region is most commonly affected [12,13]. According to most authors, the cervical localization is rarest and varies from 15,5% to 22,6% [2,5,6,9].

In our case, the primary SEA extends from the level of C5 to the level of T2 vertebra. This supports the observation of Lener et al. that the infection in primary SEA stretches over several adjacent spinal segments owing to its capacity to spread along the vertical axis of the epidural space which is least anatomically resistant [14].

According to Oktenoglu et al., in over 2/3 of the cases, primary SEA are located in the dorsal epidural space because it harbors the wider part of the epidural venous plexus, as observed in our report [11]. Ventrally located SEA are usually secondary to adjacent spondylodiscitis [5].

Emergency surgical decompression and adequate antimicrobial therapy is the treatment of choice in cases with primary SEA that present with acute onset and rapid neurological decline [3,13,15]. Traditionally, the posterior surgical approach is used to achieve spinal cord decompression. Most authors recommend posterior screw fixation following SEA evacuation to avoid spinal instability which does not increase the incidence of infection recurrence, as we also noted [11].

The most common pathogen in primary and secondary SEA is Staphylococcus aureus (63.6%–87%) [9,12,13]. We did not manage to isolate microbial agent, probably due to the preceding antibiotic therapy for pneumonia.

CONCLUSION

Erythrocyte sedimentation rate, CRP and leukocyte count should be obtained in all patients with vertebral pain, high fever and acute onset of neurological deficit. We recommend MRI of the entire spinal axis to achieve early diagnosis of primary SEA in order to avoid irreversible neurological damage. Emergency surgery should be considered mandatory for these cases.

REFERENCES

1. Avilucea FR, Patel AA. Epidural infection: Is it really an abscess? SNI Spine 2012;3 Suppl 5:S370–6.
2. Chen WC, Wang JL, Wang JT, et al. Spinal epidural abscess due to Staphylococcus aureus: clinical manifestations and outcomes. Microbiol Immunol Infect. 2008;41:215–21.
3. Khan SH, Hussain MS, Griebel RW, Hatting S. Comparison of primary and secondary spinal epidural abscesses: a retrospective analysis of 29 cases. Surg Neurol 2003;59:28–33.
4. Sendi P, Bregenzer T, Zimmerli W. Spinal epidural abscess in clinical practice. Q J Med 2008; 101(1):1–12.
5. Shweikeh F, Saeed K, Bukavina L, et al. An institutional series and contemporary review of bacterial spinal epidural abscess: current status and future directions. Neurosurg Focus 2014; 37 (2):E9:1–11.
6. Tang HJ, Lin HJ, Liu YC, Li CM. Spinal Epidural Abscess - Experience with 46 Patients and Evaluation of Prognostic Factors. Journal of Infection 2002;45:76–81.
7. Davis DP, Wold RM, Patel RJ, et al. The clinical presentation and impact of diagnostic delays on emergency department patients with spinal epidural abscess. The Journal of Emergency Medicine, 2004;26(3):285–91.
8. Reihsaus E, Waldbaur H, Seeling W. Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. Neurosurg Rev 2000;232:175–204.
9. Ptaszynski AE, Hooten WM, Huntoon MA. The incidence of spontaneous epidural abscess in Olmsted County from 1990 to 2000: a rare cause of spinal pain. Pain Med 2007;8:338–43.
10. Chen SH, Chang WN, Lu CH, et al. The Clinical Characteristics, Therapeutic Outcome, and Prognostic Factors of Non-Tuberculous Bacterial Spinal Epidural Abscess in Adults: A Hospital-based Study. Acta Neurol Taiwan 2011;20:107–113.
11. Oktenoglu T, Sasani M, Cetin B, et al. Spontaneous Pyogenic Spinal Epidural Abscess. Turkish Neurosurgery. 2011;21(1):74–82.
12. Arko L, Quach E, Nguyen V, et al. Medical and surgical management of spinal epidural abscess:a systematic review. Neurosurg Focus. 2014;37:1–9.
13. González-López JJ, Górgolas M, Muñiz J. et al. Spontaneous epidural abscess: Analysis of 15 cases with emphasis on diagnostic and prognostic factors. European Journal of Internal Medicine 2009;20:514–17.
14. Lener S, Hartmann S, Barbagallo GMV, et al. Management of spinal infection: a review of the literature. Acta Neurochirurgica 2018;160:487–96.
15. Nakov V, Prandjev V, Stavrev E, et al. Spontaneous spinal pyogenic epidural abscesses. Bulg Neurosurg. 2015;2(1-2):32–41.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

SYMPTOMATIC LUMBAR INTRADURAL SPINAL LIPOMA– CASE REPORT

Atanas Davarski[1], Georgi Apostolov[2], Borislav Kitov[1]
1. Department of Neurosurgery, M.F., Medical University –Plovdiv
2.Clinic of Neurosurgery MHAT "St. Georgi" EAD – Plovdiv

РЕЗЮМЕ

Въведение: Не асоциираните със spina bifida интрадурални липоми в лумбална област са много редки, като в литературата са описани изолирани случаи.

Цел: Да се предстви случай на пациент без данни за спинален дисрафизъм с интрадурален липом в лумбална област и кратък литературен обзор.

Описание на случая. Пациент на 31 години страда от 1 година от лумбалгия, трудно повлияваща се от медикаменти. Няколко седмици преди хоспитализирането болките се разпространили към краката, появили се изтръпвания и слабост. Започнал трудно да уринира. При постъпването се установи частичен cauda equina синдром – радикулалгия и сетивна радикулопатия за всички коренчета дистално от L_4, по-изразени за ляв крак, които е с отслабени коленни и Ахилови рефлекси, пареза за nn. fibularis et tibialis. Частична ретенция на тазовите резервоари. Магнитно резонансната томография визуализира в дорзалното интрадурално пространство на ниво L_3–L_4 лезия с мастно-еквивалентна овоидна форма. Осъществена бе ламинектомия на L_3 и L_4 прешлени. Интрадурално се попадна на туморна формация с жълтеникав цвят и вид на липом, която бе срастнала с гръбначно-мозъчните коренчета. След микрохирургична дисекция на гръбначно-мозъчните коренчета, туморът бе екстирпиран субтотално. Хистологичният резултат потвърди диагнозата липом. Следоперативно състоянието на пациента се подобри значително. Болковият синдром, парезите се редуцираха. а тазовата дисфукция отзвуча.

Заключение: При интрадурални липоми възможно най-ранната хирургична декомпресия, без задължителен опит за тотална екстирпация на лезията, е терапевтичен метод на избор позволяващ значително подобрение или пълно възстановяване на неврологичния дефицит.

SUMMARY

Introduction: Intradural lipomas not associated with spina bifida in the lumbar region are rare and isolated cases have been reported in the literature. The current paper presents a case of a patient who suffers from intradural lipoma without spinal dysraphism in the lumbar region. We also made a brief literature review.

Case presentation: A 31-year-old patient suffered from back pain resistant to medication for more than a year. Few weeks prior to hospitalization, the pain irradiated to the feet associated with numbness, weakness and urinary dysfunction. Upon hospitalization, partial cauda equina syndrome was diagnosed that included radiculopathy along L_4.S_1 nerve roots, predominantly on the left side, decreased tendon reflexes, left-sided fibular and tibial paresis. Partial urinary retention was also present. Magnetic resonance tomography

demonstrated a lesion located in the dorsal intradural space at the level of L_3–L_4 vertebra that had fat-equivalent ovoid form compressing and dislocating the components of the dural sac ventrally. Laminectomy of L_3 and L_4 vertebrae was performed. We encountered an intradural tumor formation with a yellowish colour and that was adherent to the nerve roots of cauda equina. After microsurgical dissection of the nerve roots, the tumor was partially resected. The histological examination confirmed the diagnosis of lipoma. Postoperatively, the neurological status improved significantly. The pain syndrome, motor symptoms and pelvic reservoir dysfunction were reduced.

Conclusion: In cases with intradural lipomas, the earliest possible surgical decompression with maximal safe resection of the lesion is a therapeutic method of choice that results in significant improvement or complete recovery of the neurological deficit.

Key words: lumbar, spine, intradural lipoma, surgery.

INTRODUCTION

Spinal lipomas represent for 1%-4% of spinal tumors [1,2]. Usually, they are associated with spinal dysraphism communicating with the subcutaneous tissues through a defect in the posterior vertebral elements [3]. Intradural lipomas (IL) not associated with spina bifida or skin malformations are rare, and only isolated cases have been reported in the literature [4]. The disease usually manifests during the second and third decades of life and is most commonly localized in the thoracic, followed by the cervical spine [5–7]. Lumbar localization is extremely rare [6,7]. ILs have slow progressive growth. Generally, patients have complaints for 1-2 years until definitive diagnosis [8].

The purpose of this publication is to present a case of a patient with intradural lipoma without evidence of spinal dysraphism in the lumbar region and to perform a brief literature review.

CASE PRESENTATION

Thirty-one-year patient had been complaining of recurrent lumbalgia for about 12 months resistant to medication. Few weeks before the hospitalization at the Neurosurgery Clinic of St George University Hospital, the pain irradiated to the lower limbs, mainly in the left leg, with progressive weakness and numbness. Additionally, he developed difficulty with urination.

Upon admission, partial cauda equina syndrome was diagnosed that included radiculalgia (Denis Scale grade 3) with radiculopathy along L_4-S_1 nerve roots, predominantly on the left side, decreased tendon reflexes, left-sided fibular and tibial paresis (grade 4 on the Medical Research Council Scale). Partial urinary retention was also present. Partial retention of pelvic vessels.

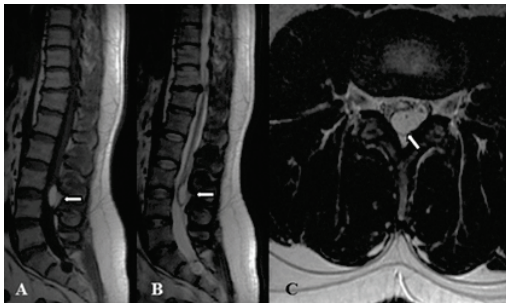


Fig. 1. Lumbar T1 and T2 MRI. A and B/ Sagittal view demonstrated high-intensity lesion in T1 and T2 (arrows); C/ Axial view - dorsally located tumor formation compressing and dislocating the nerve roots of the cauda equina ventrally (arrows)

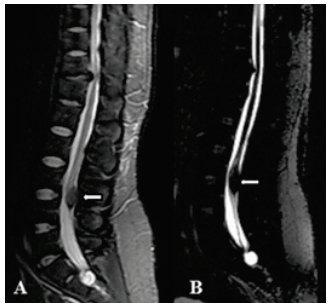


Fig. 2. A/ Sagittal MRI T2 stir shows the fat-equivalent lesion structure (arrow); B/ Sagittal MRI myelography visualizes restriction of the volume of the CSF in the dorsal subarachnoid space at L_{3-4} level (arrow).

The magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated a lesion located in the dorsal intradural space at the level of L_3–L_4 vertebra that had fat-equivalent ovoid form compressing and dislocating the components of the dural sac ventrally. (Fig. 1 and Fig. 2). MRI myelography showed reduced volume of cerebrospinal fluid in the subarachnoid space of at the level between third and fourth lumbar vertebra (Fig. 2).

Laminectomy of L_3 and L_4 vertebrae was performed. Dura mater appeared to be very tense. After dural incision, we visualized an intradural tumour formation with a yellowish colour consistent with lipoma. The lesion was tightly adherent to the surrounding nerve roots which impeded the total tumour removal.

The histological examination confirmed the macroscopic diagnosis of lipoma (Fig. 3).

The postoperative period was uneventful. The neurological symptoms improved significantly. The pain syndrome was reduced to Denis grade 2, the muscle strength improved to grade 5 on the Medical Research Council Scale. The patient also reported alleviation in pelvic reservoir function.

The follow-up examination after 10 months revealed moderate pain in the lumbar region without irradiation to the legs, persistent but improved fibular paresis, restored control of urination and defecation. Postoperative MRI revealed a residual tumour at L_3 level (Fig. 4).

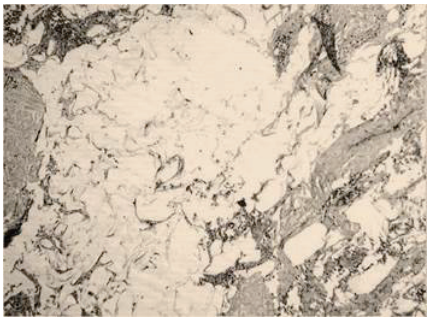


Fig. 3. Lipoma composed of mature fat cells with a slight variation in cell size and shape (H&E, x 100)

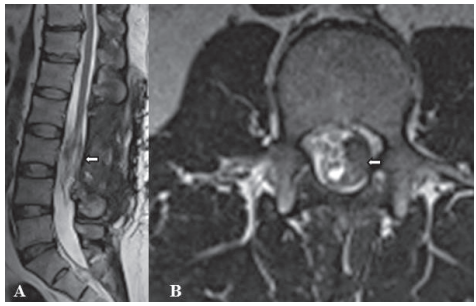


Fig. 4. Postoperative T2 MRI. A and B/ Sagittal and axial views demonstrate partial tumour removal (arrows)

DISCUSSION

Lipomas are benign slow-growing tumours that cause neurological deficits due to their mass effect [5,6]. Due to their slow growth, ILs closely adhere to the surrounding neural structures which commonly impedes total tumour removal, and the aim of surgery remains decompression [6], a fact also confirmed by our case.

There are several theories that discuss the occurrence of IL. According to the theory of developmental error', intradural lipomas develop from migrated fat cells during nerve tube formation through secondary neurulation [9,10]. According to this theory, they are not real tumors, but rather congenital malformations, which explain both dorsal localization and the absence of associated dysraphism. [7] According to the "metaplasic theory", connective tissue metaplasia leads to the deposition of fat cells inside the dura [11]. The third theory is the so-called 'hamartomatous origin theory', according to which nerve fibers, dermoid cysts, parts of skeletal muscle, etc., originating in the ectoderm and mesoderm are included in the fat tissue [12]. There is also a theory according to which fat cells can arise from cells forming spinal vessels [5].

In our case, the dura mater was intact and the histological examination visualized only fat cells. The spinal MRI did not visualize the multiple IL affecting other spinal segments which excludes the last three theories. We support the first theory as Kim et al. [7].

Some authors believe that ILs are more common in men, while others found that both genders were equally affected [5,7,8].

In the lumbar region, large studies have not shown that any functional nerve roots traverse the lipoma. The nerve bundles were involved predominantly at the periphery of the lesion. This finding suggests the secondary entrapment of adjacent nerve roots by the lipoma [6].

CONCLUSION

Spinal intradural lipomas are rare lesions that can cause slow progression of neurological deficits. The earliest possible surgical decompression without obligatory attempt for total tumour removal is a therapeutic method of choice that commonly is sufficient for partial or complete recovery of the neurological functions.

References

1. Blount JP, Elton S. Spinal lipomas. Neurosurg Focus 2001;10(1):1–13.
2. Akyuz M, Goksu E, Tuncer R. Spontaneous decrease in the size of a residual thoracic intradural lipoma. Br J Neurosurg 2005;19:53–55.
3. Bhatoe HS, Singh P, Chaturvedi A, et al. Nondysraphic intramedullary spinal cord lipomas: a review. Neurosurg Focus 2005;18(2):ECP1.
4. Arslan E, Kuzeyli K, Arslan EA. Intraspinal Lipomas Without Associated Spinal Dysraphism. Iran Red Crescent Med J. 2014 May;16(5):1–4.
5. Kabir SM, Thompson D, Rezajooi K, Casey AT. Non-dysraphic intradural spinal cord lipoma: case series, literature review and guidelines for management. Acta Neurochir (Wien) 2010;152:1139–44.
6. Ohnishi Y, Iwatsuki K, Moriwaki T, Yoshimine T. Adequate Decompression of Adult Lumbar Intradural Lipoma without Dysraphism Using a Monopolar Stimulation Electrode for Intraoperative Monitoring: Case Report. J Spine 2015;4(2):1–3.
7. Kim CH, Wang KC, Kim SK, et al. Spinal intramedullary lipoma: report of three cases.Spinal Cord 2003;41:310–15.
8. Iwatsuki K. Intradural cervical lipoma with parenchymal marginal fibrous tissue: case report. Neurosurgery 2006 59: E208.
9. Muraszko K, Youkilis A. Intramedullary spinal tumors of disordered embryogenesis. J Neurooncol 2000;47:271–81.
10. Kitova T. Morphogenesis of the closure of the neural tube In: Clinical Neuroanatomy Publishing house “Lax Book” Ltd., Plovdiv 2018; 24–47. **ISBN 978-619-189-079-8**
11. Matsui H, Kanamori M, Miaki K. Expansive laminoplasty for lumbar intradural lipoma. Int Orthop 1997;21:185–87.
12. Li YC, Shin S-H, Cho B-K, et al. Pathogenesis of lumbosacral lipoma: a test of the premature dysjunction theory. Pediatr Neurosurg 2001;34:124

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

АНОМАЛИИ В УСТРОЙСТВОТО И ПНЕВМАТИЗАЦИЯТА НА SINUS SPHENOIDALIS КАТО ПРЕЧКА ПРИ ТРАНССФЕНОИДАЛЕН ДОСТЪП ДО СЕЛАРНАТА ОБЛАСТ

Иван Ситников, Елефтериос Николау, Нина Йотова
Катедра Анатомия, хистология и ембриология, Медицински факултет, Медицински Университет – Пловдив

ANOMALIES IN THE MORPHOLOGY AND PNEUMATIZATION OF SINUS SPHENOIDALIS AS AN OBSTACLE DURING TRANSPHENOIDAL ACCESS TO THE SELAR REGION

Ivan Sitnikov, Elefteris Nikolaou, Nina Yotova
Department of anatomy, histology and embryology, Medical faculty, Medical University –Plovdiv

Abstract
The sphenoid sinus is located in the center of the cranial base and is surrounded by numerous neurovascular structures. Pneumatization of the sphenoid sinus provides a dilating natural cavity through which wide areas of the cranial base may be accessed with transsphenoidal surgery. Near the sinus there are neurovascular bundles and structures which are of great significance for the morphology and clinical practice. In our study we present variations in this region which were found in 17 anatomical preparations in the Anatomy department. Different complications during transsphenoidal surgery due to the variations of the sphenoidal sinus are also discussed as well as the clinical importance.

Keywords: human anatomy variations, sphenoidal sinus, transsphenoidal surgery

Въведение
Транссфеноидалният достъп до селарната област бе широко отвърден през последните години в неврохирургията. При тази хирургична интервенция трябва изключително да се внимава за увредата на съседните близкостоящи структури като sinus cavernosus, fossa cranii media, planum sphenoidalae, clivus, n.opticus и супраселарната област. След въвеждането на оперативния микроскоп през 1960г. Hardy и сътрудници изработват стандарт за достъп до селарната област.класификацията на Hammer и Radberg на конхален, преселарен и селарен тип е все още използвана. Най-често срещаният селарен тип Wang и Bidari подразделят на: тип сфеноидално тяло - пневматизацията не преминава извън тялото на клиновидната кост, латерален тип - синуса се простира латерално, кливусен тип - разширяване на синуса назад към кливуса, малкокрилен тип - пневматизацията обхваща малките крила, антериорен тип - кухината се разширява предно-латерално, комбиниран тип - комбинация на два и повече типа (Wang et al,2010)). Целта на настоящето изследване е да се покаже значението на някои аномалии в устройството и пневматизацията на сфеноидалния синус, които биха затруднили неврохирургичните операции.

Материал и методи

Сфеноидалният синус беше изследван на 17 лицеви половинки от консервиран материал в катедрата по Анатомия, Хистология и Ембриология, Медицински факултет, Медицински университет, град Пловдив.

Анатомичните препарати са изготвени по класически метод за дисекция по топографски принцип, утвърден десетилетия в катедрата.

Резултати

При седемнадесетте изследвани анатомични препарата бяха наблюдавани различни по честота вариации,описани по-нататък. Сфеноидален синус без особености беше наблюдаван в 5 от препаратите (Фиг. 1).

Фигура 1. Нормален сфеноидален синус без особености.

Латерален рецесус беше наблюдаван в 7 от препаратите (Фиг. 2).

Фигура 2. Латералец рецесус - стрелки към две видими костни проминенции.

Кливусен рецесус беше открит в 4 от препаратите (Фиг. 3),

Фигура 3. Кливусен рецесус - стрелка към костна септа в него.

Двукамерен сфеноидален синус беше открит само в 1 от препаратите (Фиг. 4).

Фигура 4. Двукамерен синус – разделен на две от костна преградка (стрелка).

Обсъждане

Тялото на клиновидната кост води началото си от два чифтни осификационни центъра (Turkdogan et al,2017) . Sinus sphenoidalis прораства в него от задните етмоидални клетки. Различните индивиди имат различна пневматизация и различно число и позиция на костните клетки. Колкото по-голяма е експозицията в предния клиновиден израстък, толкова по-голям е и риска от увреда на n.opticus. Успоредно с увеличаването на пневматизацията на синуса проминирането на съседните жизненоважни структури също нараства.

Сфеноидалният синус е заобиколен от пногобройни невроваскуларни структури ,които трябва да бъдат пазени при оперативните интервенции (Adam et al,2018). A.carotis interna лежи в бразда намираща се по интракраниалната повърхност на тялото на клиновидната кост. При наличието на изявен кливусен рецесус е възможно нейното нараняване (Zhigang et al,2018). Близостта на латералният рецесус до криловидния, максиларния и мандибуларен нерв е предпоставка за увредата им при невнимателно манипулиране. Големината на посочения по-горе рецесус не е еднаква в ляво и дясно. Левият рецесус е обикновено значително по-голям.

Наблюдаваната пневматизация, образуването на септи и различни по степен костни изпъкналости могат да доведат до редица усложнения при транссфеноидален достъп до съответната област. Различията в устройството на синуса налагат определянето на диференциран достъп както при патологични селарни процеси, така и до граничещите му елементи (Darussi et al,2014). Хода на canalis pterygoideus по пода на сфеноидалния синус

също е предпоставка за увредата на едноименния нерв при отварянето на канала му в кухината. От всички ЧМН намиращи се в кавернозния синус n.abducens е най-често травмиран. В литературата се съобщават случаи на възникване на транзиторен или перманентен Diabetes Insipidus и вторичен хипопитуитаризъм при невнимателен подход към хипофизната област.

Заключение

Многото възможности за грешки възникват поради факта,че процедурите се извършват върху много малко анатомично пространство с уникална физиология и структурни вариабилности. Предоперативната CT на глава и MRI на хипофизната жлеза е от значение за определяне на уникалната анатомия на всеки отделен пациет и очертаване пътя на съответния хирургичен достъп (Hiremath et al,2018) . Повечето знания за анатомичните вариабилности намаляват значително хирургичния риск.

Литература

1) Agam MS, Zada G - Complications Associated With Transsphenoidal Pituitary Surgery: Review of the Literature, 2018

2) Darouassi Y, Chihani M, Touati M, Nadour K, Ammar H, Bouaity B - Adenocarcinoma of the sphenoid sinus, 2014

3) Hiremath SB, Gautam AA, Sheeja K, Benjamin G - Assessment of variations in sphenoid sinus pneumatization in Indian population: A multidetector computed tomography study.Indian J Radiol Imaging.2018

4) Turkdogan FT, Turkdogan KA, Dogan M, Atalar MH - Assessment of sphenoid sinus related anatomic variations with computed tomography, 2017

5) Wang J, Bidari S, Inoue K, Yang H, Rhoton A - Extensions of the Sphenoid Sinus: A New Classification, 2010

6) Zhigang L, Seidu R, Jin L, Jianguo X, Chao Y, -A giant solid cavernous hemangioma mimicking sphenoid wing meningioma in an adolescent, 2018

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ФИЗИКАЛНА ТЕРАПИЯ НА 24 ГОДИШНА ПАЦИЕНТКА С ФРАКТУРА НА ЛЯВА РАМЕННА КОСТ И УВРЕЖДАНЕ НА N. RADIALIS

Тодор Тодоров, Нина Йотова, Иван Катерински
Катедра по анатомия, хистология и ембриология, Медицински Университет – Пловдив

PHYSICAL THERAPY OF A 24 YEAR OLD FEMALE PATIENT WITH A LEFT HUMERAL FRACTURE AND LESION OF THE RADIAL NERVE

Todor Todorov, Nina Yotova, Ivan Katerinski
Department of Anatomy, Histology and Embryology, Medical University – Plovdiv

Abstract

Humeral fractures are common in the clinical practice. Worldwide different authors have reported a vast number of nerve lesions which are localized near the humerus. The radial nerve lesions are about 23% of the reported cases.

Our team observed a case of a 24 year old patient who suffered a fracture of the left humerus with radial nerve lesion. With an operation was achieved a correction of the position of the humerus.

After manual testing and the EMG a differential rehabilitation program was conducted. The results from the treatment were reviewed.

Key words: lesion of the radial nerve, physical therapy, fracture

Счупванията на раменната кост са често срещани в клиничната практика. В световната литература различните автори съобщават за широк диапазон на увреждане на нервите непосредствено разположени до хумеруса. Процентът на нараняванията на n.radialis е около 23%.

Нашият екип разглежда случай на 24 годишна пациентка претърпяла фрактура на лява раменна кост с увреждане на n.radialis. При оперативната интервенция е постигната корекция на положението на раменната кост (Chanelot et al.,Chir Main,2002).

След направеното мануално тестване и ЕМГ е приложена диференцирана рехабилитационна програма. Отчетени са резултатите от приложеното лечение.

Ключови думи: увреда на n. radialis, физикална терапия, фрактура

Описание на случая: Касае се за 24 годишна пациентка И.Д., претърпяла фрактура на лява раменна кост с увреждане на n.radialis. Най-често механизмът на счупване на раменната кост е директен удар върху нея.

Съществуват няколко основни вида на тази фрактура:

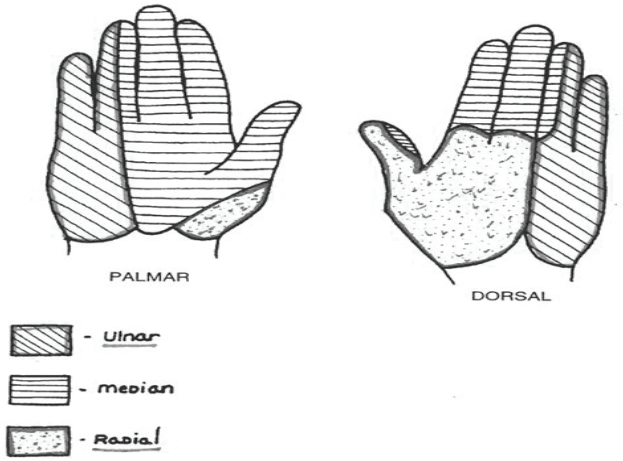
1. Счупване на горния край на раменната кост;
2. Счупване на хирургическата шийка на костта;
3. Счупване на диафизата на костта;
4. Счупване в дисталната трета на костта
5. Супракондилни или транскондилни счупвания на хумеруса.

Счупванията на диафизата на костта са характерни повече за зряла възраст (Tokmakov et al,Orthopedics and traumatology,1994). За наранявания на нервите, които са разположени непосредствено около хумеруса, при фрактура се съобщава от 62% до 67%. Процентът на нараняванията на n.radialis е около 23% (Warrender et al,Clin Orthop Relat Res,2011).

След приемане на пациентката е направена рентгенография и е установена V-образна деформация на дисталния хумерус или т.нар. fishtail (рибена опашка) тип фрактура. Тя е комплицирана и с увреда на n.radialis (Rasulic et al,Acta Chir Iugosl.,2010). Установена е слабост и силно затруднени движения в китката и пръстите на лявата ръка.

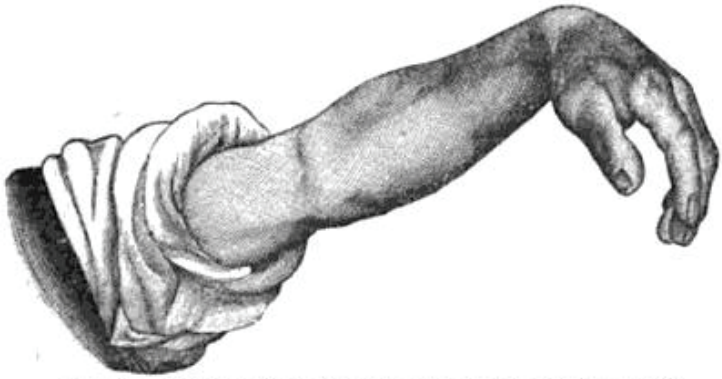
Фиг-1.Рентгенова снимка на фрактурата на хумеруса - анфас.

Самият нерв преминава през canalis humeromuscularis на мишницата. По протежението на този канал, той плътно заляга към диафизата на раменната кост, което е основна предпоставка за увреждането на нерва при фрактури на диафизата на хумеруса (Larossa et al.,J Orthop Trauma,1996). При пациентката е установен синдром на периферна увреда на n.radialis вляво: изразена слабост, хипотония и хипотрофия на мускулите инервирани от този нерв, както и намалена чувствителност на кожата по дорзалната страна на лявата ръка и пръстите радиално.



Фиг-2. Кожна инервация на ръката от 1.n.ulnaris, 2.n.medianus и 3.n.radialis.

Чрез ЕМГ се установява увреждането на n.radialis(Kang et al,J Anesth,2016). При увредата на нерва най-голям неврологичен дефицит получават мускулите: m. abductor pollicis longus, m. extensor pollicis brevis, m. extensor digitorum. Болната не може да екстензира и абдуцира палеца си, дланта на ръката увисва надолу.



Фиг-3.Позиция на пръстите и ръката при периферна увреда n. radialis.

Чрез мануално тестуване на мускулната функция на ляв горен крайник - предмишница е установена слабост (затруднени или липсващи активни движения) на мускулите инервирани от n. radialis вляво.

На пациентката се прилага медикаментозно лечние насочено към възстановяване на проводимостта на n. radialis (Агапорин, Нивалин, Миогама). След приключване на периода на имобилизацията, пациентката е насочена за рехабилитация . Рехабилитационната програма включва приложение на преформирани физикални фактори и кинезитерапия – целите на рехабилитационната програма са насочени към максимално възстановяване на двигателната функция на мускулите инервирани от радиалния нерв вляво(Kochankov et al,Physical Therapy,1977). Задачите включват подобряване на трофиката, подобряване на двигателната активност на n. radialis вляво, повишаване тонуса на мускулите инервирани от същия нерв и подобряване на ДЕЖ (Дейности от Ежедневния Живот).

Средствата, които използва рехабилитационната програма са електрофореза с нивалин (Valle et al,Neuron.,2018). Извършва се с галваничен ток със сила от 2 до 16mA и продължителност 12-15min. Нивалинът се поставя на положителния електрод (анода) върху

мускулното коремче на таргетните мускули. Отрицателния електрод се поставя в проксималната част на крайника или в областта на цервикалния отдел. Вторият преформиран физикален фактор приложен при пациентката е НЧИМП с честота 50Hz за 20min (Ниско Честотно Импулсно Магнитно Поле) с цел подобряване на трофиката чрез отваряне на колатералите на кръвоносната мрежа на крайника, като по този начин се подобрява кръвотока в съответната зона на приложение. Освен това, чрез подобряване на кръвообръщението, НЧИМП има и индиректно противовъзпалително действие, чрез разнасяне продуктите на възпалението, и противоотточен ефект. Третият преформиран фактор са електростимулации, приложени върху денервираната мускулатура с параметри: екзпоненциален импулс (с бавно покачващ се преден фронт импулса) с продължителност на импулса – 200ms, продължителност на период – 2s, с цел предизвикване на мускулно съкращение на таргетните мускули. Параметрите са избрани поради отпадане на функцията на адаптация към бавно усилващи се дразнения на денервираната мускулатура. Четвъртият фактор е приложението на лугови апликации върху засегнатия горен крайник. Прилагат се компреси с Луга с температура около 37-38^{o}C с продължителност 20-30 мин. Целта е отново подобряване на трофиката на на съответния горен крайник чрез прилагането на бавното и продължително отдаване на топлина от лугата, както и богатия минерален състав, който преминава през кожата и оказва регенериращо въздействие върху тъканите и периферните нерви в областта на приложение (Troeva et al,Physical Therapy,1984). На по-късен етап е включена и Лазертерапия в цервикален отдел с цел аналгитично действие.

Кинезитерапефтичната програма при пациентката включва: Трофичен масаж на ляв горен крайник; Активни с помощ и с ПНМУ похвати (Приоми на Нервно-Мускулно Улесняване), упражнения за n. radialis вляво –специализирани кинезитерапефтични техники улесняващи проводимостта на увредения нерв; Аналитични упражнения за повишаване на силата на мускулите инервирани от увредения нерв (Gacheva et al,Physical Therapy for medical studens,1993). Също така в програмата се включва и трениране на ДЕЖ (Дейности от Ежедневния Живот) с цел включване на увредения горен крайник в дейностите от ежедневието.

Продължителността на програмата при всеки пациент е индивидуална в зависимост от степента на увреда на съответния нерв и скоростта на неговото възстановяване. При съответната пациентка програмата продължи около година, която включва редуване на периоди на физиотерапия и кинезитерапия с периоди на почивка, през които пациентката изпълнява само възможните активни упражнения за съответния горен крайник с цел затвърждаване на постигнатите резултати.

В края на програмата у пациентката се отчете почти пълно възстановяване на двигателната функция на n. radialis вляво. Сетивните нарушения също се редуцират с възстановяването на нервът. Пациентката включва засегнатия горен крайник във всички ДЕЖ. Единствено персистира лека хипотония на мускулите инервирани от радиалния нерв вляво, което се преодолява чрез ежедневни аналитични упражнения извършвани в домашни условия.

Библиография:

1. 3.Role of external fixators for treatment of humeral fractures: report of 23 cases using Orthofix fixators.-Chir Main. 2002 Mar;21(2):134-9.-Chantelot C1, Robert G, Aihonnou T, Gueguen G, Migaud H, Fontaine C.
2. Physical Therapy for medical students (Gacheva Y., Ryazkova M., Todorov N., 1993);
3. Pulsed radiofrequency on radial nerve under ultrasound guidance for treatment of intractable lateral epicondylitis.-J Anesth. 2016 Jun;30(3):498-502. doi: 10.1007/s00540-016-2146-9. Epub 2016 Feb 20.-Oh DS, Kang TH, Kim HJ
4. Physical Therapy (Kochankov D., Chelebiev A., Hekimov N., 1977);
5. Posterior approaches to the humerus: when should you worry about the radial nerve?-J Orthop Trauma. 1996;10(5):338-40.-Uhl RL1, Larosa JM, Sibeni T, Martino LJ.

6. Current trends in surgical treatment of radial nerve injuries associated with injuries of the humerus.-Acta Chir Iugosl. 2010;57(1):77-80.- Rasulić L, Samardzić M, Bascarević V, Jovanović M, Malis M, Nikolić V, Blagojević Z, Stijak L.
7. Orthopedics and traumatology (Tokmakov P., Stavrev P., Atanasov A., 1994);
8. Physical Therapy – third edition (Troeva L, Yonkov S., Todorov N., Stamatov S, 1984);
9. Biomimetic Intraneural Sensory Feedback Enhances Sensation Naturalness, Tactile Sensitivity, and Manual Dexterity in a Bidirectional Prosthesis.-Neuron. 2018 Oct 10;100(1):37-45.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.033. Epub 2018 Sep 20.-Valle G1, Mazzoni A2, Iberite F2, D'Anna E3, Strauss I1, Granata G4, Controzzi M2, Clemente F2, Rognini G5, Cipriani C2, Stieglitz T6, Petrini FM3, Rossini PM4, Micera S7.
10. Nerve monitoring during proximal humeral fracture fixation: what have we learned?-Clin Orthop Relat Res. 2011 Sep;469(9):2631-7. doi: 10.1007/s11999-010-1760-3. Epub 2011 Jan 7.-Warrender WJ1, Oppenheimer S, Abboud JA.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

РЕСТИТУЦИИ СЛЕД ХАРТМАН ПРОЦЕДУРИ ПО ПОВОД НА ПЕРФОРИРАЛИ ДИВЕРТИКУЛИТИ

Бойко Атанасов[1,2,4], Николай Белев[3,4] , Джевдет Чакъров [1,2] , Чавдар Атанасов [1], Михаил Славчев[4], Димитър Хаджиев[1,2], Елена Хаджиева[1,2]

1.Катедра Пропедевтика на Хирургичните болести, Секция Обща хирургия, МУ-Пловдив
2. Първа клиника по хирургия.УМБАЛ „Св Георги“- Пловдив
3. Медицински Симулационен Тренировъчен Център, Медицински факултет, Медицински Университет - Пловдив
4. УМБАЛ „Еврохоспитал” Пловдив - ХО

REVERSAL OF HARTMANN'S PROCEDURE AFTER PERFORATED DIVERTICULITIS

Boyko Atanasov[1,2,4], Nikolay Belev[3,4], Djevdet Chakarov[1,2], Chavdar Atanasov [1] ,Mihail Slavchev[4], Dimitar Hadzhiev[1,2], Elena Hadzhieva[1,2]

1. Department of Propaedeutics of Surgical Diseases, Section General Surgery, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv
2. General surgery.UMHAT “St.George”-Plovdiv
3. Medical Simulation and Training Center, Medical University Plovdiv
4. UMHAT “Eurohospital” Plovdiv- Surgical Unit

Abstract: The primary method of treating complicated forms of diverticulosis, with evidence of perforation and different stage in the development of feculent peritonitis, is surgery. Gold standard among the operative techniques remains the Hartmann's procedure. The reversal procedure (restitution) on the other hand is related with certain kind of complications such as anastomosis insufficiency, ileus, enterocutaneous fistulas and wound infections. This type of operations leads to significant morbidity and mortality, which explain the low frequency of restitutions. In well selected patients and performed by experienced surgeons, the laparoscopic procedures are totally applicable and are related to faster recovery of the passage, reduced morbidity and shorter hospital stays.

Key words: reversal of Hartmann's procedure, perforated diverticulitis, laparoscopic surgery

Въведение

Дивертикулозата на колона е все по-често срещано състояние. На оперативно лечение подлежат случаите на усложнена форма на болестта с данни за перфорация и различна по степен тежест на фекулентен перитонит. Основна оперативна процедура е операцията на Хартман. Предложена още от френския хирург Хартман през 1923 година, тази оперативна техника остава актуална и днес. [1,2]Тя се състои в резекция на засегнатия участък с извеждане на стома. След стабилизиране на състоянието на пациентите с този тип операции се смята, че те подлежат на реституция. Преди да се предприеме тази стъпка се оценя състоянието на ректалния чукан и останалата част от дебелото черво. Основни методи на диагностика са дигиталното ректално туширане, иригография и колоноскопия. Класическите отворени операции остават основен метод на избор при затварянето на колостомиите. Реституциите от своя страна са свързани с определен тип усложнения-анастомозни инсуфициенции, чревна непроходимост, ентерокутанеални фистули и раневи инфекции. От друга страна операциите за възстановяване на пасажа са съпроводени със значим морбидитет и морталитет. Цитираните в литературата нива съответно са до 58% морбидитет и леталитет-3.6%. [3,4,5]Това обуславя сравнително ниската честота на реституции. Фактори оказващи влияние върху решението за този тип процедури са: възрастта на пациентите, тяхното общо състояние и дължина на задънения ректален чукан. По отношение на времевия интервал, от първата операция до извършване на реституция, в литературата няма единомислие. Въпреки бурното развитие на лапароскопската колопроктология, адаптирането на този тип техника в реституциите след Хартман операции е значително забавено. Основна причина за това са техническата сложност на този тип процедури. [6,7] При селектирани пациенти и извършени от опитни хирурзи, този вид операции са съпроводени с по-бързо възстановяване на пасажа, намален морбидитет и по-кратък болничен престой.

Цел: да се направи ретроспективна оценка и анализ на получените резултати за 5-годишен период, при пациентите реституирани след операции на Хартман по повод на перфорирал дивертикулит.

Материали и методи

В проучването са включени всички пациенти с извършени реституции след операции на Хартман, по повод на перфорирали дивертикулити, преминали през ХО на УМБАЛ Еврохоспитал-Пловдив и Първа Хирургия на УМБАЛ „Св.Георги"-Пловдив за периода от януари 2013- януари 2018 г. Информацията беше събрана от История на заболяването, оперативните протоколи и протоколите от контролните прегледи на оперираните болни.

Резултати

За обследвания период от време реституиращи операции след Хартман процедури, по повод на перфорирали дивертикулити, бяха извършени при 28 пациенти. От тях мъжете бяха 17, а жените-11. (фиг.1) Лапароскопски се подходи в 7 от случаите, като цялостната операция се отдаде да се извърши миниинвазивно при 5 от тях. (фиг.2)

Фиг.1 Разпределение по пол

фиг.2 Тип операции

Табл.1 Вид оперативни интервенции

Според локализация	**брой**	**Конвенционална операция**	**Лапароскопскаоперация**	**Среден болничен престой**
Реституция	21	14	7 (2 конверсии)	7
Сигмоидектомия и реституция	3	1	2 (1 конверсия)	6
Терезекция на дистален участък и реституция	3	3	0	7
Субтотална-колектомия и реституция	1	1	0	8
Общо	**28**	19	9	

В изследваната група от 28 пациенти средната възраст беше 59,6±9,12 г.(обхват: 42-73), като отношението на мъже:жени беше съответно 60.7%:39.3%. Времето за извършване на реституция спрямо първичната операция средно беше 7.07± 2.46 месеца (обхват 4-13месеца). Видовете оперативни интервенции бяха: Реституция-n-21(75%); Реституция комбинирана със сигмоидектомия- 3(10.7%); Реституция с различна по обем резекция на дистален участък-3(10.7%);Субтотална колектомия и реституция-1(3.6%).(табл.1). Среден болничен престой 7 дни (обхват 6-8дни). Средно оперативно време за конвенционалните операции- 168 мин(135-201мин). Средно оперативно време при лапароскопски операции-150 мин(90-210мин). Среден болничен престой при отворените оперативни интервенции- 7 дни (обхват 6-9дни), а при лапароскопски оперираните болни - 5 дни (обхват 4-7 дни).Усложнения отчетохме при 9 болни (32%). Супурации на оперативна рана отчетохме в 7 от случаите. Ревизии на оперативните рани, с поставяне на VAC аспирации, се наложи при три от тях.(Clavien-Dindo 3b). При двама болни се разви ранен следоперативен илеус, овладян консервативно. (Clavien-Dindo 2). Летален изход не се получи при нито един болен.

Обсъждане

Операцията на Хартман е най-често извършваната процедура при състоянията на усложнен дивертикулит на колона. Въпреки бенигнената патология, не всички пациенти

подлежат на реституция. Поради различни лимитиращи фактори, до този тип операции достигат едва около 33.5% от болните (нива от 19.2–69%).[1,8] Най-чести причини възпрепятстващи възстановяващите пасажа операции са: възраст, недобро функционално състояние съпроводено с висок анестезиологичен риск, недостатъчна дължина на ректалния чукан и тежки следоперативни адхезии. В нашето проучване от 27 болни, с извършена Хартман операция, до реституция достигнаха 21 (77,8%) . Останалите 8 болни с реституция бяха първично оперирани в други болнични звена. Продължават дебатите по отношение на времето за извършване на реституция. Цитираните в литературата резултати са средно от 7.63 месеца (нива от 5.6–13.3 месеца). За нашето проучване времевия период на реконструктивни операции е средно 7.07± 2.46 месеца (обхват 4-13месеца). В момента в хирургичните среди за този тип патология има две основни течения. Част от хирурзите са привърженици на ранното извършване на реконструктивна операция, а втората група предпочитат да оперират пациенти след по-дълъг период от време, изминало от първата операцията. Авторите прокламиращи ранните операции, изтъкват като основен довод избягването на атрофията на ректалния чукан. Втората група хирурзи са на мнение, че е необходимо да измине оптималното време с цел пълно възстановяване на организма и пълно излекуване на възпалителните процеси в коремната кухина. Напоследък в литературата се намират съобщения, според които част от хирурзите не намират разлика в следоперативните резултати и възникнали усложнения и през двата времеви периода на реституция[9].Нашите резултати и разбирания клонят в посока, че времето на реституция не влияе на следоперативните резултати.

Безспорно най-дебатиран и актуален е въпроса за приложимостта на лапароскопската хирургия при този тип операции. Изказано е мнение, че този тип миниинвазивни процедури имат преимущество спрямо отворената хирургия в случаите налагащи мобилизация на лиеналната колична флексура, при необходимост от по-добра визуализация и оценка на сигма и колон десценденс по време на операция. [10]В нашата серия от болни, лапароскопски подходихме в 9 (32.1%) от случаите. Поради наличие на тежки адхезии от предходната операция се наложи извършването на конверсия в два от случаите. Всички успешно извършени операции чрез миниинвазивни подходи, са при пациенти с лапароскопски извършена предходна Хартман операция. Този факт го отдаваме на по-ниската честота на следоперативни адхезии при този тип процедури. Получените резултати в групата на миниинвазивните операции по отношение на болничен престой са по-добри в сравнение с тези при отворените операции. Среден болничен престой за лапароскопската група е 5 дни, а за групата с отворени процедури-7. Тези резултати са напълно аналогични на тези цитирани в литературата. Melkonian и съавтори съобщават резултати в полза на лапароскопската хирургия от 5 vs 7 дни; Yang и Morgan 6.7 vs. 10.8 дни; Zimmermann и съавтори 10 vs. 15. Важно е обаче да уточним, че поради малкия размер на извадката, тези резултати не могат да се считат като статистически значими.[7,11]

В литературата цитираните нива на усложнения при този тип процедури са средно са 27% (обхват от 5.4–54.8%).[12]Получените от нас резултати са сходни. Следоперативни усложнения отчетохме при 9 болни (32%). Най-честото усложнение, което установихме беше супурация на раната n-7(25 %). Този процент е по-висок от изнесените от Hallam и съавтори данни, от тяхно проучване върху 108 пациенти, където цитираните нива на този тип усложнения са 9.8%.[1]

Леталитетът при този тип операции в световен мащаб достига до близо 4%. В нашата серия нямаме регистрирана смъртност (0%).

Заключение

Операциите на Хартман остават златен стандарт при лечението на перфорираните остри дивертикулити. На реституции подлежат по-голям процент пациенти в сравнение с тези, при които стоми са изведени по повод на малигнена патология. Заболеваемостта и

смъртността при извършването на реституиращи операции ,обаче не е незначителна. От ключово значение са правилната преценка и подбор на пациенти подлежащи на възстановяващи пасажа операции. При селектирани пациенти, лапароскопската хирургия е приложима и напълно съпоставима като периоперативни резултати на конвенционалната.

Литература

[1] Hallam S, Mothe BS, Tirumulaju R. Hartmann's procedure, reversal and rate of stoma-free survival. Ann R Coll Surg Engl. 2018;100(4):301–307. doi:10.1308/rcsann.2018.0006

[2] Ian C. Bostock, Maureen V. Hill, Timothy C. Counihan, Srinivas Joga Ivatury,Mortality after emergency Hartmann's procedure in octogenarians: a propensity score–matched analysis,Journal of Surgical Research,Volume 221,2018,Pages 167-172

[3] Sherman KL, Wexner SD. Considerations in Stoma Reversal. Clin Colon Rectal Surg. 2017;30(3):172–177. doi:10.1055/s-0037-1598157

[4] Zhang L, Zhong Y, Lin H, Xiao-Peng L. Outcomes of Laparoscopy Combined with Enhanced Recovery Pathway for Reversal of Hartmann's Procedure. Indian J Surg. 2016;78(6):453–457. doi:10.1007/s12262-015-1402-9

[5] Fonseca AZ, Uramoto E, Santos-Rosa OM, Santin S, Ribeiro M Jr. COLOSTOMY CLOSURE: RISK FACTORS FOR COMPLICATIONS. Arq Bras Cir Dig. 2017;30(4):231–234. doi:10.1590/0102-6720201700040001

[6] Brathwaite S, Kuhrt M, Yu L, Arnold M, Husain S, Harzman AE. Retrospective Evaluation of Laparoscopic Versus Open Hartmann's Reversal: A Single-Institution Experience. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2015;25(5):e156–e158. doi:10.1097/SLE.0000000000000201

[7] Melkonian E, Heine C, Contreras D, et al. Reversal of the Hartmann's procedure: A comparative study of laparoscopic versus open surgery. J Minim Access Surg. 2017;13(1):47–50. doi:10.4103/0972-9941.181329

[8] Garber A, Hyman N, Osler T. Complications of Hartmann takedown in a decade of preferred primary anastomosis. 2014; (1): 60–64.

[9] Fleming FJ, Gillen P. Reversal of Hartmann’s procedure following acute diverticulitis: is timing everything. Int J Colorectal Dis. 2009;24:1219–1225.

[10] Gino Caselli, Claudia Bambs, George Pinedo, María Elena Molina, Alvaro Zúñiga, Felipe Bellolio,Laparoscopic approach for intestinal passage reconstruction after Hartmann's operation: Experience with 30 patients,Cirugía Española (English Edition),Volume 88, Issue 5,2010,Pages 314-318

[11] Yang PF, Morgan MJ. Laparoscopic versus open reversal of Hartmann's procedure: a retrospective review. ANZ J Surg. 2014;84:965–969.

[12] Zarnescu Vasiliu EC, Zarnescu NO, Costea R et al. Morbidity after reversal of Hartmann operation: retrospective analysis of 56 patients. 2015; (4): 488–491.]

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА УВРЕДИТЕ НА ЕКСТРАХЕПАТАЛНИТЕ ЖЛЪЧНИ ПЪТИЩА ПРИ ХОЛЕЦИСТЕКТОМИЯ

Бойко Атанасов[1,2,4], Николай Белев[3,4], Джевдет Чакъров [1,2], Михаил Славчев[4], Евгений Мошеков[4,5], Димитър Хаджиев[1,2], Елена Хаджиева[1,2]

1.Катедра Пропедевтика на Хирургичните болести, Секция Обща хирургия, МУ-Пловдив
2. Първа клиника по хирургия.УМБАЛ „Св Георги“-Пловдив
3. Медицински Симулационен Тренировъчен Център, Медицински факултет, Медицински Университет- Пловдив
4.УМБАЛ „Еврохоспитал” Пловдив- ХО
5. Катедра Пропедевтика на Хирургичните болести, Секция Детска хирургия, МУ-Пловдив

SURGICAL TREATMENT OF BILE DUCT INJURIES DURING CHOLECYSTECTOMY

Boyko Atanasov[1,2,4], Nikolay Belev[3,4], Djevdet Chakarov[1,2], Mihail Slavchev[4], Evgeniy Moshekov, Dimitar Hadzhiev[1,2], Elena Hadzhieva[1,2]

1. Department of Propaedeutics of Surgical Diseases, Section General Surgery, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv
2. General surgery.UMHAT “St.George”-Plovdiv
3. Medical Simulation and Training Center, Medical University Plovdiv
4. UMHAT “Eurohospital” Plovdiv- Surgical Unit
5. Department of Propaedeutics of Surgical Diseases, Pediatric Surgery Clinic

Abstract: Cholecystectomy is one of the most commonly performed surgeries worldwide. However there is a high incidence of bile duct injuries related to this procedure. These conditions are accompanied by significant morbidity and mortality. Early and accurate diagnosis, control of concomitant infection and surgical interventions performed by experienced hepatobiliary surgeons are essential in achieving good therapeutic results.

Key words: Bile duct injury, Laparoscopic cholecystectomy, Bilioenteric anastomosis

Въведение

Холецистектомията остава една от най-често извършваните процедури в коремната хирургия. В САЩ годишно се извършват приблизително 750 000 такива операции.[1,2] Цитираните от НСИ нива за България за 2015 и 2017 година, са съответно 8220 и 7384 холецистектомии.[3,4] Лапароскопската холецистектомия предлага редица преимущества пред отворената такава. Съпроводена е с намален интензитет на болката, бързо възстановяване, добри козметични резултати и намален болничен престой. Честотата на раневите инфекции също е по-малка при този тип процедури. Благодарение на тези качества на миниинвазивната холецистектомия, днес тя се превръща в основен метод на избор при оперативни интервенции върху жлъчния мехур. Въпреки рутината, с която тя се извършва, никога не бива да бъдат подценявани отделните етапи от тази процедура и е необходимо да се обръща внимание на всички детайли. Дори опитни хирурзи могат да причинят случайно нараняване на жлъчните пътища. [5,6,9]Увреди на екстрахепаталните жлъчни пътища се наблюдават при 0.1% до 0.6 % от холецистектомиите, в някои серии са докладвани дори и нива от 1.5% [7]Първоначално честотата на нараняванията е отчетена значително по-висока при миниинвазивните холецистектомии в сравнение с конвенционалните такива. Съвременните доклади вече демонстрират еквивалентност в честотата на ятрогении при тези операции.[5,8] Големите увреждания на жлъчните пътища са тежки и често животозастрашаващо усложнение. В рисковите фактори за тяхното получаване се включват анатомични вариации на билиарното дърво, тежката патология, погрешна зрителна анатомична представа. По отношение на хирургичния фактор се отчитат хирургичната техника и кривата на обучение.[9] В диагностичен план, визуализацията на лезията е от важно значение за поставянето на точна диагноза и планиране на последващото лечение. Основни диагностични методи са ехография, CT, MRI, ERCP и PTC. Всяко от изброените образни методи има своите предимства и съответно лимитираности. Често това налага използването на комбинации от тях. [10]Съществуват редица класификации за билиарна увреда.[11,12] Независимо от това, описанието и класификацията на ятрогенните наранявания на жлъчните пътища след холецистектомия, винаги трябва да се включват всички клинично значими данни за всеки модел на нараняване, което ще окаже влияние върху хирургичното лечение и постоперативен резултат. Лечението на билиарните увреди след холецистектомия зависят от тежестта на нараняването, времето на диагнозата и общото състояние на пациента. Златен стандарт за лечение на тежките увреди на жлъчните пътища, е пълната трансекция на хепатикохоледоха и извършването на хепатико-йеюноанастомоза.[1]

Цел: да се направи ретроспективна оценка и анализ на диагностиката, и хирургичните методи на лечение на билиарните увреди ,при холецистектомия за 6-годишен период.

Материали и методи

В настоящето проучване са включени всички пациенти с получени лезии на жлъчни пътища по време на холецистектомия и възстановяване на такива, лекувани в ХО на УМБАЛ Еврохоспитал-Пловдив и Първа Хирургия на УМБАЛ „Св.Георги“-Пловдив. Обследва се период от 6 години. Информацията за лекуваните болни беше събрана от История на заболяването, оперативните протоколи и епикризи.

Резултати

За периода януари 2013- януари 2019 г. в ХО на УМБАЛ Еврохоспитал-Пловдив и Първа Хирургия на УМБАЛ „Св.Георги“-Пловдив са извършени 1893 планови и спешни холецистектомии. Разпределението по вид оперативна интервенция (лапароскопска и конвенционална) е демонстрирано на фиг.1. По отношение на половото разпределение преобладават жените n-1192, а мъжете бяха n- 701.

Фиг.1 Видове холецистектомии

фиг.2 Билиарни увреди според типа операции

По време на обследвания времеви интервал са лекувани 13 болни с установени наранявания на жлъчните пътища при холецистектомия. Половото разпределение е: 11 жени и 2-ма мъже. Средната възраст на пациентите беше 66,6±7,24 г.(обхват: 48-76). В нашите хирургични звена, нараняване на хепатико-холедоха по време на холецистектомия, се получи в 4 от случаите. Две от увредите се генерираха по време на лапароскопски процедури и две при отворени операции. Установяването на увредата се осъществи интраоперативно и корекцията се осъществи своевременно. При останалите девет пациенти увредата на жлъчните пътища е получена в хирургични звена на други болнични заведения. Три от тях са получени по време на лапароскопска операция, останалите 6 при конвенционални операции.(Фиг.2) Времевия период от билиарната ятрогения до последващата корекция вариране от 7 дни до 1 месец. За оценка на състоянието на пациента, вид и ниво на лезията използвахме абдоминална ехография, CT,MRI и ERCP. За разпределението на билиарните наранявания използвахме класификацията на Stewart-Way. Получените данни са демонстрирани в таблица 1.

Табл.1 Разпределение на билиарните травми според класификация на Stewart-Way

ТИП	№	%	Критерии
Class I	2	15.4%	Нараняването възниква, когато общия жлъчен канал се сбърка с дуктус цистикус, но грешката се разпознава преди пълното му прерязване
Class II	1	7.7%	Увреждания от нараняване на жлъчния канал от клипси или енергийни инструменти, използвани твърде близо до канала. Често се случва в случаите, когато видимостта е ограничена поради възпаление или кървене.
Class III	10	76.9%	Възниква, когато общия жлъчен канал се сбърка за дуктус цистикус. Общият канал е прерязан и различни части включващи връзката на дуктус цистикус и общия жлъчен проток са ексцизирани и премахнати.

Class IV	0	0	Увреждания на десния дуктус хепатикус поради грешно разпознаване като дуктус цистикус или поради наранявана по време на дисекция.
общо	13	100 %	

При двама пациенти с нараняване Class 1 (15.4%)и в един случай от Class II (7.7%), установени интраоперативно, извършихме сутура на жлъчния канала. В единия от случаите поставихме протективен Кер дрен. При тези пациенти отчетохме гладко протекъл следоперативен период. Най-голяма беше групата на пациенти с увреда Class III- n-10 (76,9%). При тях за установяване нивото на лезията и наличието на билом и/или билиарен перитонит извършихме КТ и ERCP. При всички болни отчетохме различни по тежест прояви на холангит. При 7 от болните извършихме хепатико-йеюноанастомоза, протектирана с дрен по Витзел. При останалите трима поради нараняване на конфлуенса на дуктус хепатикус се наложи извършването на бихепатико-йеюно анастомоза с протективен дренаж по Витзел.

Усложнения в следоперативния период наблюдавахме при 5 пациенти/38.5%/. Най-често срещано усложнение беше супурация на оперативната рана- в 4 случая. При един от пациентите се установи инсуфициенция на създадената хепатико-йеюноанастомоза. Състоянието се овладя консервативно и не се наложи оперативна ревизия. В това проучване нямаме регистрирана смъртност.

Обсъждане

Едно от тежките усложнения при холецистектомия е ятрогенната увреда на жлъчните пътища. Цитираните нива на травми при този тип операции в литературата варират от 0.1% до 0.6 % от холецистектомиите, а според някои автори могат да достигнат и до 1.5%. Първоначално са отчетени по-високи нива на билиарни ятрогении при лапароскопската група операции в сравнение с отворените, но през последните години честотата на увреди е изравнена. [2,6,13]В нашето проучване билиарни наранявания при холецистектомия са открити в 4 случая от 1893 операции. Това съставлява 0,2%, данни напълно съпоставими с изнесените в литературата. По отношение на типа оперативна интервенция превалират ятрогении при отворените холецистектомии- n-8 (61.54%), а при лапароскопска холецистектомия са отчетени n-5 (38.46%) пациенти. Тези резултати ги отдаваме на опита и нарасналата крива на обучение в лапароскопските операции в нашата институция. В повечето случаи ятрогенните наранявания на главния жлъчен канал по време на холецистектомия не се разпознават по време на операцията и тяхното диагностициране може да се осъществи по-късно. Този времеви период може да варира от няколко дни до седмици и рядко над 6 месеца. Повече от три -четвърти от ятрогенните големи наранявания на жлъчните пътища остават неразпознати по време на операциите.[6] В нашата серия при всички 4 случая, увредата на жлъчните пътища беше разпозната интраоперативно (100%).Останалите 9 случая бяха при пациенти оперирани в други болнични звена. Основана клинична изява на тези състояния са: прогресираща жълтеница, биломи и/или жлъчен перитонит, жлъчна фистула или стриктури. Pitt et al съобщават в свое проучване от 106 болни за 77% честота на изява на жълтеница, билиарни фистули при 14% от болните и билиарен перитонит в 43% от случаите. [6]При нашите болни установихме различна по

степен на тежест холангит и иктер при 66.7% от болните (за болните недиагностицирани по време на операция-6/9). Случаите на билиарен перитонит бяха 2 (22,2%), а външна фистула отчетохме при един пациент (11,1%).

Времето на диагностициране на травмата на билиарните пътища в нашето проучване варираще от 7 дни до 32 дни. Тези резултати са аналогични на цитираните серии със средни нива от 12-16 дни. В голямо ретроспективно мултицентрово проучване, е изказана тезата, че времето на извършване на хепатико-иеюностомия след ятрогенна травма на жлъчни пътища по време на холецистектомия, не оказва влияние върху следоперативните усложнения, проходимостта на анастомозата или смъртността, свързана с функцията на черния дроб. [7]Ние считаме,че най-благоприятни резултати се получават при ранно разпознаване на билиарното нараняването.

Други важни фактори в борбата за по-добри терапевтични резултати са точната оценка на степента на увреда на жлъчните пътища и общото състоянието на пациента. Затова от основно значение се явява тясното взаимодействие между хирурзи, рентгенолози и гастроентеролози.[10] Абдоминалната ехография и CT са основен метод на избор в диагностиката на травматичните увреди на жлъчни пътища. След потвърждаване на диагнозата, следваща стъпка се явява оценката на степента на увреда. Златен стандарт за това е извършването на холангиография. Тя може да бъде осъществена чрез PTC, ERCP или MRI. [5]Всеки един от тези методи има своите преимущества и недостатъци. В нашата серия от болни ,за диагностика на състоянието използвахме ехография при всички болни. CT направихме в 6 от случаите, като бяха допълнени и с извършването на ERCP. В останалите случаи извършихме холангио-ЯМР.

По отношение на типа увреда, установихме най-често засягане от Class III (по Stewart-Way classification system)- наличие на пълна трансекция и ексцизия на сегменти от хепатико-холедоха. Такъв тип травма установихме при 10 болни (76.9%). При всички извършихме хепатико-йеюноанастомоза, протектирана с дрен по Витзел. При двама от тези пациенти, поради травматична увреда на конфлуенса на дуктус хепатикус комунис, се наложи извършването на висока би-хепатикойеюноанастомоза.

Освен усложненията в ранния следоперативен период, такива се наблюдават и в късния следоперативен период. Затова след операции по възстановяване на жлъчните пътища, пациентите се нуждаят от дългосрочно и внимателно следоперативно наблюдение. Съществуват рискове от анастомозни стриктури и холангити. Такива усложнения се наблюдават в 10-19% от случаите.[10,14] В нашето проучване, при проследяване на болните установихме два случая на стенози на анастомозата, съчетани с рецидивиращи холангити (15,4%). Нямаме отчетена ранна смъртност при тези болни.

Заключение

Холецистектомията е една от най-често извършваните коремни оперативни интервенции. Наред с това и честотата на ятрогенните наранявания на жлъчните пътища се увеличава. Тя е съпроводена със значим морбидитет и морталитет. От ключово значение са екзатната анатомична ориентираност, визуализация и идентификация на структурите подлежащи на лигиране и прекъсване. При ятрогенно нараняване на жлъчни пътища по време на холецистектомия, от съществено значение е неговото ранно разпознаване и избор на подходящ метод на хирургично третиране.

Литература

1. Stewart L.; Iatrogenic Biliary InjuriesIdentification, Classification, and Management, Surg Clin N Am 94 (2014) 297–31
2. Cohen J,Charpentier K,Beard R; An Update on IatrogenicBiliary InjuriesIdentification, Classification, and Management; Surg Clin N Am 99 (2019) 283–299
3. НСИ, Здравеопазване -2016, стр. 71, 2017
4. НСИ, Здравеопазване-2018, стр. 72, 2019
5. Rose B, Hawkins W, Diagnosis and management of biliary injuries,Current Problems in Surgery, Volume 54, Issue 8, August 2017,Pages 406-435
6. Maddah G,Mashhadi M.T.R,Mashhadi MP,Nooghabi M,Hassanpour M, Abdollahi A, Gastrointestinal Iatrogenic injuries of the extrahepatic biliary system,Journal of Surgical Research Volume 213, 1 June 2017, Pages 215-221
7. Rystedt JML et al., Post cholecystectomy bile duct injury: early, intermediate or late repair with hepaticojejunostomy – an E-AHPBA multi-center study1, HPB (Oxford). 2019 May 28. pii: S1365-182X(19)30514-3.
8. Worth, P.J., Kaur, T., Diggs, B.S., Sheppard, B.C., Hunter, J.G., Dolan, J.P., Major bile duct injury requiring operative reconstruction after laparoscopic cholecystectomy: a follow-on study, Surgical EndoscopyVolume 30, Issue 5, 1 May 2016, Pages 1839-1846
9. Floyd W. van de Graaf, Ina Zaïmi, Laurents P.S. Stassen, Johan F. Lange,Safe laparoscopic cholecystectomy: A systematic review of bile duct injury prevention,International Journal of Surgery,Volume 60,2018,Pages 164-172,
10. Kostov G, Dimov R, Ivanov V, Kunchev R, Marinov V et al,Усложнения на конвенционалната, лапароскопската и роботизираната хирургия. Експертиза при хирургични случаи, достигащи до съдебната практика, Доклади Плевен,2017,стр, 97-105,
11. Chun K. Recent classifications of the common bile duct injury. Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2014;18(3):69–72. doi:10.14701/kjhbps.2014.18.3.69
12. Velidedeoglu M, Arikan AE, Uludag SS, Olgun DC, Kilic F, Kapan M., Clinical Application of Six Current Classification Systems for Iatrogenic Bile Duct Injuries after Cholecystectomy., Hepatogastroenterology. 2015 May;62(139):577-84.
13. Lindemann J,Jonas E,Kotze U,Krige J, An analysis of early postoperative complications following biliary reconstruction of major bile duct injuries using the Modified Accordion and Anatomic, Timing Of and Mechanism classifications, Surgery Open Science,Volume 1, Issue 1, July 2019, Pages 2-6
14. Khadra H, Johnson H, Crowther J, McClaren P, Darden M, Parker G, Buell J,Bile duct injury repairs: Progressive outcomes in a tertiary referral center,Surgery,Volume 166, Issue 4,2019,Pages 698-702

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА ФЕКУЛЕНТНИТЕ ПЕРИТОНИТИ

Бойко Атанасов[1,2,4], Николай Белев[3,4], Джевдет Чакъров [1,2], Чавдар Атанасов [1], Михаил Славчев[4], Димитър Хаджиев[1,2], Елена Хаджиева[1,2]

1.Катедра Пропедевтика на Хирургичните болести, Секция Обща хирургия, МУ-Пловдив
2. Първа клиника по хирургия.УМБАЛ „Св Георги“-Пловдив
3. Медицински Симулационен Тренировъчен Център, Медицински факултет, Медицински Университет- Пловдив
4.УМБАЛ „Еврохоспитал” Пловдив- ХО

SURGICAL TREATMENT OF FECULENT PERITONITIS

Boyko Atanasov[1,2,4], Nikolay Belev[3,4], Djevdet Chakarov[1,2], Chavdar Atanasov [1], Mihail Slavchev[4], Dimitar Hadzhiev[1,2], Elena Hadzhieva[1,2]

1. Department of Propaedeutics of Surgical Diseases, Section General Surgery, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv
2. General surgery.UMHAT “St.George”-Plovdiv
3. Medical Simulation and Training Center, Medical University Plovdiv
4. UMHAT “Eurohospital” Plovdiv- Surgical Unit

Abstract: Feculent peritonitis is one of the most severe conditions in the emergency surgery. It is associated with high morbidity and mortality. The prognosis in that kind of patients is determined by a variety of factors - the overall condition of the patient, the etiological cause of the peritonitis, early diagnosis and the choice of therapeutic approach. The main goal of surgery remains the quick control of the source of infection and adequate lavage of the abdominal cavity.In this study we report and analyze our experience and the achieved results in the treatment of feculent peritonitis

Key words: feculent peritonitis, mortality and morbidity in peritonitis, laparoscopic surgery

Въведение

Едно от най-честите състояния в спешната коремна хирургия, налагащо оперативно лечение е острият перитонит. Фекулентният перитонит остава най-тежко протичащият от тях. Съпроводен е с висок морталитет и морбидитет, на базата на бързото развитие на редица усложнения.[1,2,3] Една част от тях са изявата на бъбречна недостатъчност, полиорганната недостатъчност и сепсис. Въпреки развитието на медицинските технологии, прогреса в

антибактериалната терапия и подобрените хирургични техники, смъртността при този тип патология остава висока.[4] Цитираните нива в литературата варират от 20-40%.[5] Прогнозата при лечението на тези пациенти се определя от редица фактори- общо състояние на пациента; етиологична причина за перитонита; ранна диагностика и избор на терапевтичен подход. Основна цел при лечението на тези състояния, е както при всички перитонити- идентифицирането и премахването на причинителя им, с последващо екзактно саниране на коремната кухина. Диагностиката на тези състояния често е трудна и забавена във времето. Терапевтичните подходи са индивидуални и са съобразени с етиологията на болестта и общото състояние на пациента. [6] Въпреки, че в миналото приложимостта на лапароскопската хирургия при острите перитонити е била отричана, днес все повече хирурзи я прилагат при лечението на тези състояния. В литературата се срещат редица публикации за приложимостта на този тип процедури при острите перитонити, в частност при перфорирала дивертикулоза и при усложнените форми на остър апендицит. Ключови моменти в постигането на добри лечебни резултати при този тип патология ,са ранната диагностика, агресивните хирургични подходи и добрия хирургичния опит [7]

Цел: Целта на настоящето проучване е да се направи ретроспективна оценка и анализ на хирургичните методи на лечение на фекулентните перитонити, за 6-годишен период.

Материали и методи

В настоящето проучване са включени всички пациенти диагностицирани и оперирани по повод на фекулентен перитонит в ХО на УМБАЛ Еврохоспитал-Пловдив и Първа Хирургия на УМБАЛ „Св.Георги“-Пловдив. Обследва се период от 6 години. Информацията за лекуваните болни беше събрана от История на заболяването, оперативните протоколи и епикризи. Критериите, по които се оцени събраната информация са: пол; възраст; етиологична причина; тип и вид оперативна намеса; морбидитет и морталитет.

Резултати

За периода 06.2012 г. до 06.2018 г. в ХО на УМБАЛ „ Еврохоспитал“- Пловдив и Първа Хирургия на УМБАЛ „Св.Георги“-Пловдив, бяха оперирани 372 болни с остър перитонит. Случаите на фекулентен перитонит бяха 163 (44%). 91 от пациентите бяха от мъжки пол (56%), а тези от женски 72(44%). Лапароскопски се започна в 33 от случаите(n-20%).(табл. 1).

В групата на фекулентните перитонити резултатите, които получихме спрямо локализация на процеса, вид оперативна интервенция и болничен престой са демонстрирани в следващата таблица (табл.1)

Табл.1 Фекулентни перитонити-етиология и тип операции

Фекулентен перитонит **Според етиология**	**брой**	**Операция** **отворена/лапаро-скопска**	**Диагност** **ЛС**	**Среден болничен престой**
Усложнен апендицит с фекулентен перитонит	25	19/6	5	4
КРК с перфорация	31	31/0	9	9

Перфорирал дивертикул с перитонит	37	31/6	7	7
Ятрогенни перфорации	7	3/4	4	5
Перфорации от чужди тела	3	2/1	1	7
Анастомозни инсуфициенции	16	16/0	4	9
Мезентериална тромбоза с перфорация	11	11/0	3	6
Перфорация от болест на Крон	4	4/0	0	8
Чревни инкарцерации с перитонит	9	9/0	0	8
Волвулус на сигма с перфорация	6	6/0	0	7
Диастатични перфорации от илеус	14	14/0	0	9
Общо	**163**	**146/17**	**33**	

Според възрастта на болните ги разделихме на четири групи: до 40 години- 8; от 40 до 50 год- 7 пациента; от 50 до 60 год- 46 пациента и над 60 год- 102 пациенти. (фиг.1)
Локален перитонит установихме при 32 пациента (n-19.63%). Болни с дифузен перитонит отчетохме в 61(n-37.42%) случая, а тези с тотален перитонит бяха 70 (n-42.95%).(фиг.2)
Видовете оперативни интервенции извършени при фекулентни перитонити са демонстрирани на следващата таблица.(табл.2)

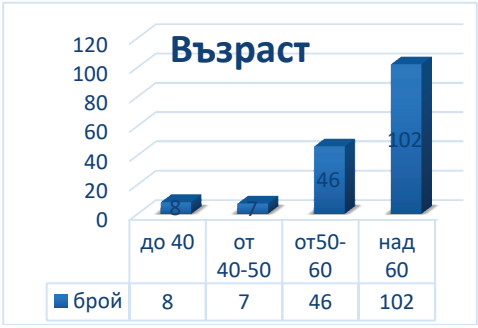
Таблица 2. Видове оперативни интервенции при фекулентен перитонит

Видове оперативни интервенции:		Апендектомия	18
Апендектомия със сутура на цьокум	3	Илеоцекална резекция	4
Hartmann’s операции	74	Дясна хемиколектомия	21
Лява хемиколектомия	9	Дясна хемиколектомия с илеостома	8
Субтотална колектомия	3	Субтотална колектомия с илеостомия	2
Тотална колектомия	2	Тотална колектомия със илеостомия-	3
Дивертикулектомия	7	Ексцизия и сутура на колона	9

При болните оперирани след 04.2013 година използвахме въведена програма за бързо възстановяване в контекста на ERAS- протокол (Enhanced recovery after surgery).
При всички пациенти с фекулентен перитонит, от 2015 година сме въвели протокол за използване на профилактична VAC терапия на оперативната рана.
Отчетохме усложнения при 45 болни (27.6%). Супурация на оперативната рана, установихме 32 болни (n-19.6%). Следоперативен илеус се получи при 6 пациента (n-3.7%), като състоянието се овладя консервативно. Реоперация се наложи в 7 случая(n-4.3%)- 2 поради анастомозни инсуфициенции;2 поради следоперативно кървене и 3 поради непреодолян перитонит.

Летално завършиха 19 болни (n-11.7%).

Фиг.2 Възрастово разпределение



фиг.3Разпределение според разпространение на перитонита

Обсъждане

Фекулентните перитонити продължават да бъдат често срещан проблем, с който се сблъскват всички хирурзи в своята практика. Независимо от бурното развитие на медицината, усъвършенстването и откриването на нови методи на диагностика и терапевтични подходи, лечението на тези състояния продължава да бъдат предизвикателство за всички лекари. Приложимостта на миниинвазивните подходи при тази патология са строго лимитирани. Независимо от това, при недостатъчна диагностична информативност на образните методики, диагностичната лапароскопия може да бъде средство на избор. Диагностичната точност на този тип процедури, по литературни данни варира от 86%-100%. (3,6). Резултатите, които ние постигнахме в групата на фекулентните перитонити е 100%. (n-33). При 16 болни по време на лапароскопията установихме тежък тотален фекулентен перитонит,което наложи извършването на конверсия. По отношение на етиологичните причинили, подобно на цитираните в литературата резултати, най-често като причинител са болестните състояния на левия колон.[8] Това определя и операцията на Хартман,като най-често извършваната в нашето проучване (74/136). Средният болничен престой варираще от 4 до 9 дни,като най-продължително лечение се наложи в случаите на перфорирал КРК, анастомозни инсуфициенции и диастатични перфорации при илеус. Тези данни са подобни на цитираните резултати за Япония (7 дни) и Швейцария (8 дни) [9]

Въвеждането на ERAS протокол в спешната колопроктология е предизвикателство за целия мултидисциплинарен екип участващ в лечението на тези болни. Основни причини са спешното състояние на пациентите и ограничението във времето наложено от необходимостта от спешна операция. [10] В нашата практика от 2013 година, използваме въведена програма за бързо възстановяване, в контекста на ERAS- протокол (Enhanced recovery after surgery), при всички спешни колопроктологични състояния, налагащи оперативно лечение.Въпреки тезата на някои автори, че дренирането на коремната кухина не оказва влияние върху честотата на следоперативните абсцеси и реоперации, ние използваме дрениране на коремната кухина при всички случаи.[11]

Отчетеният морбидитет на нашата серия болни беше 23.3%, като някои от болните развиха повече от едно усложнение. Тези нива са по-ниски от съобщените от Khan в свое проучване-32% морбидитет. Най- честото усложнение, което получиха болните от нашето проучване беше супурация на оперативната рана (Clavien-Dindo I). Такава отчетохме при 32 болни (n-19.6%). Необходимо е да отбележим, че от 2015 година сме въвели протокол за профилактично прилагане на VAC асистирано затваряне на оперативните рани.

Леталитетът при фекулентните перитонити по литературни данни средно е около 35% [12]. В нашето проучване летално завършиха 19 болни (n-11.7%).

Заключение

Стеркоралният перитонит едно от най-тежките спешни състояния в коремната хирургия. Асоциира се с висок процент морбидитет и морталитет. Поради това в стремежа за постигане на добри лечебни резултат, от ключово значение са ранното му диагностициране и агресивно лечение. Изборът на хирургично лечение при тези случаи е строго индивидуален и е съобразен с етиологията на перитонита и общото състояние на пациента. Лапароскопските операции са приложими само при определени случаи и при строго селектирани болни.

Литература

[1] Matthew E. Levison and Larry M. Bush, Peritonitis and Intraperitoneal Abscesses; Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition) 2015, Pages 935–959.e4Volume 1

[2] Prasad NBG, Reddy KVB. A study of acute peritonitis: evaluation of itsmortality and morbidity. Int Surg J 2016;3:663-8.

[3] Crawfurd E, Ellis H. Generalised peritonitis- The changing spectrum. A report of 100 consecutive cases. Br J Clin Pract. 1985;5:177–178.

[4] Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. BMJ. 2018 Jun 18. 361:k1407

[5] Lohsiriwat V.,Enhanced recovery after surgery vs. conventional care in emergency colorectal surgery,World J Gastroenterol, 20 (2014), pp. 13950-13955

[6] Majtan P, Neumann J, Kocián P, Hoch J., Perspective of patients undergoing surgery for secondary peritonitis, Rozhl Chir. 2015 May;94(5):199-203.

[7] Sartelli M et al., 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections, World J Emerg Surg. 2013; 8:3.doi: 10.1186/1749-7922-8-3

[8] Coulier B,Tilquin O,Ramboux A, Massive Fecal Peritonitis Caused by Stercoral Sigmoid Colonic Perforation in the Elderly, J Belg Soc Radiol. 2015 Sep 15;99(1):117-118. doi: 10.5334/jbr-btr.832.

[9] Shida D, Tagawa K, Inada K, et al.Modified enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols for patients with obstructive colorectal cancer BMC Surg, 17 (2017), p. 18

[10] Lohsiriwat V,Enhanced recovery after surgery for emergency colorectal surgery: Are there any differences between intra-abdominal infection and other indications?,Journal of Visceral Surgery,2019, https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2019.05.006

[11] Rebibo L et al., Does drainage of the peritoneal cavity have an impact on the postoperative course of community-acquired, secondary, lower gastrointestinal tract peritonitis?, The American Journal of Surgery,Volume 214, Issue 1, July 2017, Pages 29-36, https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.09.031

[12] Mahmoudi A, Maâtouk M, Noomen F, Nasr M, Zouari K, Hamdi A. La perforation stercorale du côlon: à propos d'un cas et revue de la littérature [Stercoral the perforation of the colon: report of a case and review of literature]. Pan Afr Med J. 2015;22:249. Published 2015 Nov 17. doi:10.11604/pamj.2015.22.249.8114

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

АНГАЖИРАНЕ НА ЦЕНТРАЛНА НЕРВНА СИСТЕМА ПРИ ИНДОЛЕНТНИ НЕХОДЖКИНОВИ ЛИМФОМИ

Ненова И.1 *, Белева Е 1*, Гръкланов В 2*, Попов В 1*, Грудева-Попова, Ж.1*

1. Катедра по клинична онкология, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив

2. Първа катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Медицински университет, Пловдив

***УМБАЛ Св Георги, Пловдив**

INVOLVEMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN INDOLENT NONHODGKIN'S LYMPHOMAS

Nenova I.1* , Beleva E 1*, Graklanov V 2*, Popov V 1*, Grudeva-Popova J 1*.

1. Department of Clinical Oncology, Medical faculty, Medical University, Plovdiv

2. First department of Internal Diseases, Medical faculty, Medical University, Plovdiv

***UMHAT "Sv.Georgi", Plovdiv**

Abstract

Purpose: Research on the frequency, characterisrics and prognosis of a central nervous system (CNS) involvement in indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL). *Patients and methods*: Within 5 years (2011-2017) 382 patients from the University Hospital "Sv. Georgi", Plovdiv, were retrospectively studied. Patients were verified with indolent NHL. Five cases with an CNS involvement were registered with histological or liquor diagnostics. Methods of descriptive analysis were used. *Results*: The frequency of CNS involvement in lymphomas was 1.3 %. According to the histological type there were 2 cases of marginal zone lymphoma and 3 cases of chronic lymphocytic leukemia/small cell lymphoma. Three cases were defined as primary extranodal lymphoma – with an infiltration of dura mater, infiltration of n. opticus and tumor in anterior cranial fossa. The other two cases had CNS involvement in the process of lymphoma progression. Histologic transformation in large B-cell lymphoma was found in two patients in interval from 6 months to 12 years after the diagnosis of CNS-lymphoma. The treatment included surgery (three), radiotherapy (four), intratecal chemotherapy (one) and systemic chemotherapy in all cases. The death was directly related to the malignant infiltration of CNS in three and to lymphoma dissemination in two cases. The life expectancy was 19-150 months. *Conclusion*: The frequency of CNS involvement in cases of indolent NHL was 1.3%. In cases of these potentially lethal lymphomas long disease-free survival can be achieved with surgery, radiotherapy followed by cytostatic chemotherapy.

Key words: central nervous system lymphomas, indolent non-Hodgkin's lymphomas, primary extranodal lymphoma.

Въведение: Проявите от страна на централна нервна система (ЦНС) са необичайни за индолентните Неходжкинови лимфоми (НХЛ), за разлика от агресивния дифузен В едроклетъчен вариант, за който има установени правила за лечение. Липсата на разработени прогностични модели, препоръки за профилактика и лечение при индолентните НХЛ с ангажиране на ЦНС, създава определен интерес към този проблем.

Цел: Проучване на честотата, характеристиката и прогнозата в случаи на инфилтрация на централна нервна система (ЦНС) при индолентните Неходжкинови лимфоми (НХЛ).

Пациенти и методи: Проучихме ретроспективно 382 болни от Клиниката по медицинска онкология и Клиниката по хематология в УМБАЛ „Св Георги“, Пловдив, за 5 годишен период от 2011-2017 година. Пациентите бяха с хистологично доказани индолентни НХЛ. Регистрирахме 5 случая с ангажиране на ЦНС, потвърдени с хистологично изследване и/или с ликворна диагностика. Приложихме методи на дескриптивен анализ.

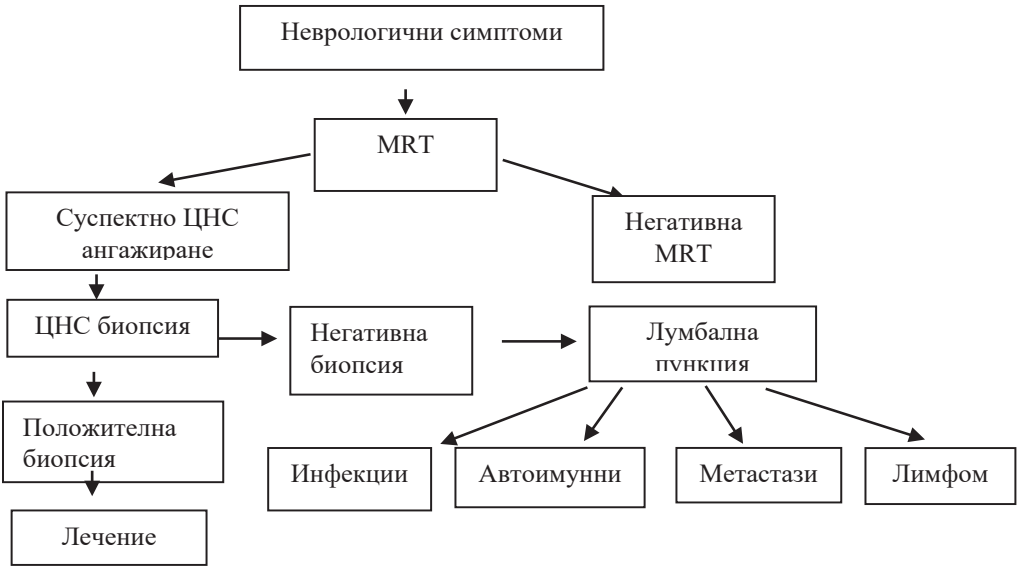
Резултати:

Характеристиката на пациентите е представена в табл.1

Пациент	Възраст	Пол	Първичен екстранодален НХЛ	Тип на неврологична увреда	Лечение
1 ЦБН	63	Ж	+	Дура матер	Опер/лъче/ХТ
2.ВВК	63	Ж	+	Н. оптикус	Опер/лъче/ХТ
3.НИД	66	М	+	Предна черепна ямка	Опер/лъче/ХТ
4.ИОЮ	51	М	-	Лепто-менингеално	ПХТ/и.т. ХТ
5.ХММ	61	М	-	Лепто-менингеално	ХТ

Средната възраст на пациентите бе 6,8 год, 68% от тях бяха мъже. *Честота на ангажиране* на ЦНС от лимфоми регистрираме в **1,3%.** Разпределението според х*истологични варианти* на НХЛ бе: маргинално-зонов лимфом - два и хронична лимфоцитна левкемия/дребноклетъчен лимфом -три случая. Трима от пациентите бяха с *първично екстранодално ангажиране* на централна нервна система от НХЛ. При останалите два случая ЦНС ангажирането бе свързано с прогресия на лимфома. *Хистологична трансформация* в дифузен В едроклетъчен лимфом настъпи при двама пациенти в интервал от 6 месеца до 12 години след диагностициране на първично ЦНС ангажиране. Проведено бе *лечение* както следва: оперативна интервенция (трима), лъчетерапия (четирима), интратекална химиотерапия (един) и системна химиотерапия при всички пациенти. Постигната бе частична ремисия при всички болни с различна продължителност. Фаталният изход бе пряко свързан с малигнената инфилтрация на ЦНС при трима и с дисеминация на лимфома при двама. Регистрираната преживяемост варираще от 19 месеца до 150 месеца.

Обсъждане: Ангажирането на ЦНС е много рядко при индолентни лимфоми (Hollender, 2002). Публикувани са единични подобни случаи (Karadurmus, 2013), повечето от които са маргинално-зонови НХЛ (Gilani, 2016). Единственото системно проучване в медицинската литература включва 4174 пациенти с хронична лимфоцитна левкемия, където честотата на хистологично доказаната ЦНС инфилтрация е 0.7%. (Strati, 2016). Авторите подчертават многообразието на причини, водещи до неврологични симптоми при лимфомите. Препоръчаният от тях алгоритъм на диагностично поведение е подходящ за всички болни с индолентни НХЛ:



Анатомично увредите могат да бъдат локализирани в мозъчния паренхим, черепно-мозъчни нерви, менинги, око, рядко гръбначен мозък. Клинично се наблюдават прояви на енцефалопатия или неврологичен дефицит. (Scott, 2013). Стандарт за диагностично изследване са стереотактичната мозъчна биопсия или витреална биопсия. В последните години прогнозата на ЦНС лимфомите е значително подобрена (Fraser, 2015). Профилактика на ЦНС усложненията при индолентни НХЛ не е общоприет принцип и се препоръчва само от някои автори при висок прогностичен риск (Hollender, 2002).

В нашето проучване установихме ниска честота на ангажиране на ЦНС при индолентните НХЛ - 1,3%, съпоставима с посочената в литературата (Hollender, 2002). В повечето наблюдавани от нас случаи се касаеше за първичен екстранодален НХЛ на ЦНС или ЦНС изява на първично дисеминиран процес. Нямаше случай на

Диагностичен алгоритъм на неврологичните симптоми при хронична лимфоцитна левкемия според Strati P. Haematologica. 2016 Apr; 101(4): 458–465

трансформация в дифузен В едроклетъчен вариант като причина за ЦНС инфилтрация.

Заключение: Установихме честота на ангажиране на ЦНС при индолентните НХЛ в 1,3 % от случаите. Считаме, че с оперативно и лъчелечение, последвани от цитостатична химиотерапия може да се постигне продължителен свободен от болест интервал при тези потенциално фатални лимфоми.

Литература

1. Hollender A, Kvaloy S, Nome O, et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a risk model. Ann Oncol. 2002 Jul;13(7):1099-107.
2. Karadurmus N, Ataergin S, Erdem G et al. A Rare Presentation of Follicular Lymphoma:Cerebellar Involvement, Successfully Treated with a Combination of Radiotherapy and Chemotherapy. Cancer Res Treat. 2013 Sep; 45(3): 234–238
3. Gilani A, Shafique K, Iordanou J et al. Intracranial Dural Marginal Zone Lymphoma: A Case Report. Clin Oncol. 2016; 1: 1145.
4. Strati P, Uhm JH, Kaufmann T J. et al. Prevalence and characteristics of central nervous system involvement by chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2016 Apr; 101(4): 458–465
5. Scott B, Douglas V C, Tihan T, et al. A Systematic Approach to the Diagnosis of Suspected Central Nervous System Lymphoma. JAMA Neurol. 2013 Mar 1; 70(3): 311–319.
6. Fraser E, Gruenberg K, Rubenstein J. New approaches in primary central nervous system lymphoma. Chin Clin Oncol. 2015 Mar; 4(1): 11.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

БЪБРЕЧНО-КАМЕННА БОЛЕСТ: МИНИАТЮРИЗИРАНИ ПЕРКУТАННИ ТЕХНИКИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ

Младен Дойков
Катедра по урология и обща медицина, МУ-Пловдив
Клиника по урология, УМБАЛ Каспела – Пловдив

KIDNEY STONE DISEASE : MINIATURISED PERCUTANEOUS TREATMENT METHODS

Mladen Doykov
Department of Urology and General Medicine, Medical University - Plovdiv
Urology Clinic, University Hospital Kaspela – Plovdiv

Abstract

Urinary lithiasis is the most common kidney disease. Bulgaria is considered to be an endemic region and the number of people in need of treatment is increasing every year. Its conservative drug treatment is directly dependent on the chemical composition of the stone and very rarely the desired release from the concrements is achieved. On the other hand, surgical treatment is effective in almost 100% of cases, regardless of the chemical composition of the stones. Classical methods “open surgery” have undergone dramatic changes in the last half century. Chronologically presented techniques range from percutaneous access to the kidney through non-invasive ESWL to semi-rigid and flexible ureteroscopy. This article presents systematically all minimally invasive percutaneous techniques resulting in kidney stone removal.

Key words

Mini-PNL, Minimally Invasive PNL, Super-mini PNL, Ultra-mini PNL, Mini-micro PNL, Micro-PNL

Въведение

Бъбречно-каменната болест е едно от най-често срещаните урологични заболявания. България се счита за ендемичен район и броят на хората нуждаещи се от лечение нараства с всяка изминала година. Целта на всички видове методи, прилагани за лечение на бъбречно-каменна болест, е да се постигне пълна елиминация на фрагментите в кратък оперативен период, с кратък болничен престой и с минимален риск от усложнения. Използваните минимално инвазивни подходи за лечение на уролитиаза включват: екстракорпорална литотрипсия на пикочни камъни (ЕЛПК), семиригидна и/или флексибилна уретерореноскопия, и перкутанна нефролитотомия (ПНЛ). Отворената и

лапароскопската хирургия са други възможности за лечение, но приложими само за избрани пациенти. ПНЛ е описана за първи път от Fernström и Johansson през 1976 г. (Fernstrom, 1976) и оттогава е метод на избор за лечение на бъбречни камъни, които са по-големи от 2см (Xue, 2012). Главното предимство на тази техниката е, че постига високо ниво на пълна елиминация на конкрементите в сравнение с другите методи на лечение (Zhu, 2015). От друга страна обаче, ПНЛ е инвазивен метод и крие своите рискове. Най-значими от тях са: постоперативен сепсис (2%), постоперативен фебрилитет (10-16%) и перфорация на съседни органи (0,4%) (Agrawal, 2016; Eur Med J, 2015). Към тези усложнения може да добавим нужда от хемотрансфузия (3%-6%) и значително кървене по време на манипулацията (8%). За да се намали травмата върху бъбречният паренхим и рискът от интраоперативно кървене отскоро се препоръчва използването на по-малки инструменти за ПНЛ. През 1998 г. Jackman и сътр. (Jackman, 1998) първи разработват специално проектирано, минимално инвазивно ПНЛ (мини-ПНЛ) устройство за деца. През 2001 г. в Германия за първи път е произведен от Lahme (Lahme, 2001) специално проектираният миниатюризиран нефроскоп за мини-ПНЛ при възрастни. Оттогава тази техника се развива бързо и става все по-популярна в целия свят.

Миниатюризирани ПНЛ техники

Целта, която обединява всички техники за миниатюризирана ПНЛ, е използването на по-малки инструменти и шафтове. Терминологиите, използвани през последните години в световната литература, са обобщени в Таблица 1.

Таблица 1. Обобщение на терминологията при мини-ПНЛ

Термин	**Шафт за достъп (Fr)**	**Позоваване**
Mini-PCNL	≤ 22	Jackman et al. (Jackman, 1998)
Minimally invasive PCNL	9.5-26.0	Nagele et al. (Nagele, 2008)
Super-mini-PCNL	12-14	Zeng et al. (Zeng, 2016)
Ultra-mini PCNL	11-13	Desai et al. (Desai, 2013)
Micro-PCNL	4.8	Desai and Mishra (Desai, 2012)
Mini-micro-PCNL	8	Sabnis et al. (Sabnis,2013)

Конвенционалната ПНЛ техника е свързана с натрупан опит в продължение на няколко десетилетия. В последните години се появи тенденция за намаляване на размерите на инструментите използвани при ПНЛ, която намира нарастващ брой привърженици. Мини-ПНЛ се използва успешно за лечение на камъни в долен полюс на бъбрека с размери под 20мм (Kirac, 2013; Nagele, 2008). Също така тази техника може да бъде напълно успешна при справяне с отливъчни камъни и такива, разположени в пиело-уретералния сегмент (Long, 2013; Yang, 2012; Zeng, 2013; Zhong, 2011). Мини-ПНЛ е мотод на избор при вторичен достъп за остатъчни фрагменти след лечение със стандартна ПНЛ или в случаи с трудни анатомични вариации - като дълги или тесни инфундибулуми (Chan, 2000; Monga, 2000).

Важно е да се отбележи, че значително по-малкият диаметър на шафта изисква използването на специализирани инструменти, а в някои случаи и материали. Основната концепция на миниатюризирания ПНЛ остава същата, но техническите трудности,

свързани с по-малкия размер на използваната ендоскопска апаратура, могат да доведат до значителни трудности за оператора.

Мини-ПНЛ

Мини-ПНЛ се появява в световната литературата с различни размери на шафт за достъп между 11 и 20 Fr (Hu, 2015; Li, 2009, Nagele, 2007). Тази техника се изпълнява като през желаната чашка на бъбрека се въвежда игла за достъп, а през работния ù канал се вмъква водач. Шафтът и троакарът се прокарват през водача под рентгенов контрол. След това троакарът се отстранява и шафтът се вмъква до оптималната работна дължина. Необходимите ендоскопи за мини-ПНЛ са 7,0 Fr твърд педиатричен цистоскоп и 9,5 Fr гъвкав уретерореноскоп. За дезинтегрирането на камъните се препоръчва използването на холмиум:йаг лазер. Фрагментите се отстраняват чрез иригация и засмукване, или чрез специално пригодени инструменти за екстракция. Едно от реализираните проучвания с голям брой пациенти показва, че тази техника е в състояние да постигне високо ниво на пълна елиминация на фрагментите, използвайки шафт за достъп 16 Fr (Hu, 2015). В сравнение със стандартната ПНЛ, усложненията от масивно кървене са по-рядко срещани (1,4%). Друго значимо проучване показва, че мини-ПНЛ е в състояние да осигури значително по-високо ниво на пълна елиминация на фрагментите спрямо ретроградната интраренална хирургия (RIRS) (Jiang, 2017).

Минимално инвазивна нефролитотомия (MIP)

Този вид техника за перкутанна хирургия е описана за първи път през 2007 г. от Nagele (Nagele, 2007). Системата MIP използва нефроскоп 12 Fr с централен канал 6.7 Fr, едноетапни дилататори и операционни шафтове, достъпни в няколко размера. В лумена на нефроскопа има иригационен канал, както и работен канал. Литотрипсията се осъществява с холмиум:йаг лазер. Остатъчните фрагменти се евакуират с комбиниране на иригационната система с ниско налягане и ретракторното движение на нефроскопа в шафта. Това явление е описано като „вакуум ефект“ (Mager, 2016) и се осъществява благодарение на разликата в интрареналното налягане и налягането извън апарата. В съвременната урологична практика този метод служи като алтернатива на уретерореноскопията за малки и за големи бъбречни камъни, както и за лечение на конкременти в пиело-уретералния сегмент. Тази техника е ефективна и при пациенти с многобройни камъни, включително такива с отливъчни конкременти. Степента на елиминация на камъните е доказана по безспорен начин. Сравнение между този вид техника и ретроградната интраренална хирургия показва, че MIP има по-висока ефикасност, свързана е с по-висок успех на лечението и по-ниска честота на резидуални фрагменти (Kruck, 2013). Дизайнът е така пригоден, че дилатацията изисква по-малко и по-прости стъпки спрямо конвенционалната ПНЛ. Това от своя страна води до по-малка травма върху паренхима на бъбрека, съответно и по-малко кървене. Освен това по време на MIP надребреният достъп се осъществява с по-малко ограничение в сравнение със стандартната ПНЛ. Това вероятно се дължи на по-тясната и по-здрава метална конструкция на шафта, като той преминава гладко между ребрата. (Hennessey, 2017).

Супер-мини-ПНЛ (SMP)

В литература се срещат две техники на супер-мини ПНЛ – SMP от първо поколение и SMP от ново поколение. Първото поколение се състои от иригационна система, която преминава през един и същи канал заедно с работните инструменти. След като се прокара лазерно влакно за извършване на литотрипсия, тази конструкция ограничава потока на иригация, което от своя страна не води до оптимална визуализация на конкремента и бъбречните кухини. За да се преодолее това ограничение, бе въведена новата техника на

супер-мини-ПНЛ. Тя използва нов шафт с възможност за аспирация, който позволява подобряване на иригацията и по-добра степен на пълна елиминация на фрагментите (Zeng, 2017). Основните компоненти на тази иновативна системата са миниатюрен нефроскоп 8,0 Fr, заедно със специално разработен шафт за иригация със засмукване. При работа с този вид техника се използва оптика с работен диаметър 1,4 мм и резолюция от 40 000 пиксела. Шафтът се състои от двупластова метална конструкция, налична в два размера - 12 или 14 Fr (Zeng, 2017). Пространството между двата слоя на шафта образува независим иригационен канал, а неговия централен лумен работи като средство за непрекъснато изсмукване. За да се реализира тази система, шафтът съдържа както порт за иригация, така и порт за изсмукване (Zeng, 2017). С SMP от ново поколение, притокът за иригация се доставя през шафта. Това освобождава работно пространство в съседство с нефроскопа, което позволява на уролозите да въведат по-големи работни инструменти. Това води до по-добра фрагментация на камъни, без да се намалява ефикасността на иригацията. При първото поколение на супер-мини-ПНЛ и мини-ПНЛ се използва една и съща техника - движение навътре и навън на иригацията в един и същ лумен на шафта. В резултат на това движението навътре частично компенсира ефекта от изтичането, като впоследствие изтласква фрагментите обратно в колекторната система на бъбрека. Това потенциално може да доведе до миграция на камъни и увеличава времето за работа. Иригационният изсмукващ шафт, използван при новото поколение SMP, позволява притока и изтичането да стават в отделни канали, създавайки еднопосочна поточна система. Входящият поток влиза в бъбрека през иригационния канал, като след това се изсмуква обратно от смукателния лумен на шафта. Описаната система позволява ефективно премахване на камъни от колекторната система на бъбрека.

Ултра-мини-PCNL (UMP)

При този вид миниатюризирана техника се използва оптика 3 Fr със специално разработен нефроскоп 7.5 Fr. Достъпни за избор при UMP са шафтове с размери от 11 до 13 Fr. Размер на отвора е почти 1/8 от размера използван при конвенционална ПНЛ (30 Fr). Това значително намалява рисковете от кървене и травми върху тъканите. Дори когато се извършва ултра-мини-ПНЛ на бъбрек с тесен инфундибулум, малките размери на шафта му позволяват да напредва, без да причинява значителни наранявания върху него. Специалната конструкция на работния шафт има предимството да извлича частици от камъни, без да се използват инструменти за екстракция. Тази методика се свързва с минимална степен на усложнения и висока степен на елиминация на камъните (Agrawal. 2016; Desai, 2013). В сравнение с екстракорпоралната литотрипсия на пикочни камъни, тази техника е по-подходяща при лечение на камъни в дълги и тесни чашки, където фрагментите не преминават лесно (Eur Med J, 2015). Wilhelm и сътр. (Wilhelm, 2015) извършват сравнителен анализ между ултра-мини-ПНЛ и ретроградна интраренална хирургия за лечение на бъбречни камъни с различни размери. Те установяват, че и двете техники постигат съпоставими нива на пълна елиминация на конкрементите и наличие на постоперативни усложнения.

Микро-ПНЛ

При този вид миниатюризирана техника се използва специално пригодена „всевиждаща игла" с размер 4.85 Fr (Desai, 2012). Бъбречният достъп и операцията се провеждат в една единствена стъпка при директна визуализация. Към иглата се прикрепва съединител, през който преминават иригацията и лазерното влакно. Литотрипсията се осъществява чрез холмиум:йаг лазер. Микрооптиката на иглата помага да се визуализира правилната чашка на бъбрека, като се избягва преминаването през неточните проходи. Операторът лесно може да изтегли иглата и да влезе в правилната равнина и ъгъл, ако достъпът не е задоволителен за него. Това предимство на "всевиждащата игла" е особено полезно при

работа върху ектопични бъбреци, защото дава възможност на уролога да се увери, че не е засегнал съседни органи и тъкани. Друго основно предимство на този метод е значително намаленият риск от загуба на кръв по време на операцията. При работа с този вид техника пълната елиминация на конкременти зависи от адекватно разпрашаване и иригация под налягане, тъй като тази процедура изобщо не позволява използването на инструменти за екстракция.

Мини-микро-ПНЛ

Тази процедура е модификация на микро-ПНЛ (Wright, 2016). Промените са наложени поради факта, че инструментите за микро-ПНЛ са със склонност да се огъват по време на манипулация. Затова при мини-микро-ПНЛ се въвежда метален шафт с размер 8 Fr, който позволява преминаване на литокласт-сонда с възможност за засмукване. Предварително се поставя 5Fr уретерален катетър, който допълнително намалява интрареналното налягане. Изключително предимство на този вид миниатюризирана техника спрямо останалите е по-лесното извършване на манипулации в пиело-каликсната система на бъбрека.

Заключение

Въпреки че са описани за първи път преди близо две десетилетия, миниатюризираните ПНЛ техники все още нямат широко разпространение и мястото им в хирургията на бъбречни камъни остава неопределено. Безопасността, ефикасността и сигурността на тези техники са изследвани както при възрастни, така и при деца. Мини-ПНЛ се възприема като разумна алтернатива за пациенти както с малък, така и с голям размер на камъка. Въпреки това са необходими още добре прецизирани и разработени рандомизирани проучвания. Тяхната цел е да осветлят спецификата при използването на различните миниатюризирани ПНЛ техники, преди да бъдат въведени като стандартни, а не като алтернативни процедури при лечението на уролитиаза.

Библиография:

1.Agrawal MS, Agarwal K, Jindal T, Sharma M. Ultra-minipercutaneous nephrolithotomy: a minimally-invasive option for percutaneous stone removal. Indian J Urol IJU J Urol Soc India 2016;32:132e6.
2.An overview of percutaneous nephrolithotomy. Eur Med J 2015. http://emjreviews.com/therapeutic-area/urology/overviewpercutaneous-nephrolithotomy/. [Accessed 11 October 2017].
3.Chan DY, Jarrett TW (2000) Mini-percutaneous nephrolithotomy. J Endourolo Endourol Soc 14(3):269–272
4.Desai J, Zeng G, Zhao Z, Zhong W, Chen W, Wu W. A novel technique of ultra-mini-percutaneous nephrolithotomy: introduction and an initial experience for treatment of upper urinary calculi less than 2 cm. BioMed Res Int 2013;2013. https://doi.org/10.1155/2013/490793.
5.Desai M, Mishra S. "Microperc" micro percutaneous nephrolithotomy: evidence to practice. Curr Opin Urol 2012;22:134e8.
6.Fernstrom I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy. A new extraction technique. Scand J Urol Nephrol 1976;10:257e9.
7.Hennessey DB, Kinnear NK, Troy A, Angus D, Bolton DM, Webb DR. Mini PCNL for renal calculi: does size matter? BJU Int 2017;119:39e46.
8.Hu G, Guo Z, Liu H, Luo M, Liu M, Lai P, et al. A novel minimally invasive percutaneous nephrolithotomy technique: safety and efficacy report. Scand J Urol 2015;49:174e80.
9.Jackman SV, Docimo SG, Cadeddu JA, Bishoff JT, Kavoussi LR, Jarrett TW. The "mini-perc" technique: a less invasive alternative to percutaneous nephrolithotomy. World J Urol 1998;16:371e4.

10.Jackman SV, Hedican SP, Peters CA, Docimo SG. Percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool age children: experience with a new technique. Urology 1998;52:697e701.
11.Jiang H, Yu Z, Chen L, Wang T, Liu Z, Liu J, et al. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy versus retrograde intrarenal surgery for upper urinary stones: a systematicreview and meta-analysis. BioMed Res Int 2017;2017:2035851. https://doi.org/10.1155/2017/2035851.
12.Kirac M, Bozkurt OF, Tunc L, Guneri C, Unsal A, Biri H (2013) Comparison of retrograde intrarenal surgery and mini-percutaneous nephrolithotomy in management of lower-pole renal stones with a diameter of smaller than 15 mm. Urolithiasis 41(3):241–246. doi:10.1007/s00240-013-0552-0
13.Kruck S, Anastasiadis AG, Herrmann TRW, Walcher U, Abdelhafez MF, Nicklas AP, et al. Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy: an alternative to retrograde intrarenal surgery and shockwave lithotripsy. World J Urol 2013;31: 1555e61.
14.Lahme S, Bichler KH, Strohmaier WL, Go¨tz T. Minimally invasive PCNL in patients with renal pelvic and calyceal stones. Eur Urol 2001;40:619e24.
15.Li X, He Z, Wu K, Li SK, Zeng G, Yuan J, et al. Chinese minimally invasive percutaneous nephrolithotomy: the Guangzhou experience. J Endourol 2009;23:1693e7.
16.Long Q, Guo J, Xu Z, Yang Y, Wang H, Zhu Y, Zhang Y, Wang G (2013) Experience of mini-percutaneous nephrolithotomy in the treatment of large impacted proximal ureteral stones. Urol Int 90(4):384–388. doi:10.1159/000343668
17.Mager R, Balzereit C, Gust K, Hu¨sch T, Herrmann T, Nagele U, et al. The hydrodynamic basis of the vacuum cleaner effect in continuous-flow PCNL instruments: an empiric approach and mathematical model. World J Urol 2016;34:717e24.
18.Monga M, Oglevie S (2000) Minipercutaneous nephrolithotomy. J Endourol Endourol Soc 14(5):419–421
19.Nagele U, Horstmann M, Sievert K-D, Kuczyk MA, Walcher U, Hennenlotter J, et al. A newly designed amplatz sheath decreases intrapelvic irrigation pressure during minipercutaneous nephrolitholapaxy: an in-vitro pressure-measurement and microscopic study. J Endourol 2007;21:1113e6.
20.Nagele U, Schilling D, Sievert KD, Stenzl A, Kuczyk M (2008) Management of lower-pole stones of 0.8 to 1.5 cm maximal diameter by the minimally invasive percutaneous approach. J Endourol Endourol Soc 22(9):1851–1853. doi:10.1089/end.2008.9791
21.Sabnis RB, Ganesamoni R, Ganpule AP, Mishra S, Vyas J, Jagtap J, et al. Current role of microperc in the management of small renal calculi. Indian J Urol IJU J Urol Soc India 2013;29:214e8.
22.Wilhelm K, Hein S, Adams F, Schlager D, Miernik A, Schoenthaler M. Ultra-mini PCNL versus flexible ureteroscopy: a matched analysis of analgesic consumption and treatmentrelated patient satisfaction in patients with renal stones 10-35 mm. World J Urol 2015;33:2131e6.
23.Wright A, Rukin N, Smith D, De la Rosette J, Somani BK. “Mini, ultra, micro” e nomenclature and cost of these new minimally invasive percutaneous nephrolithotomy (PCNL) techniques. Ther Adv Urol 2016;8:142e6.
24.Xue W, Pacik D, Boellaard W, Breda A, Botoca M, Rassweiler J, et al. Management of single large nonstaghorn renal stones in the CROES PCNL global study. J Urol 2012;187:1293e7.
25.Yang Z, Song L, Xie D, Hu M, Peng Z, Liu T, Du C, Zhong J, Qing W, Guo S, Zhu L, Yao L, Huang J, Fan D, Ye Z (2012) Comparative study of outcome in treating upper ureteral impacted stones using minimally invasive percutaneous nephrolithotomy with aid of patented system or transurethral ureteroscopy. Urology 80(6):1192–1197. doi:10.1016/j. urology.2012.08.045
26.Zeng G, Wan S, Zhao Z, Zhu J, Tuerxun A, Song C, et al. Supermini percutaneous nephrolithotomy (SMP): a new concept in technique and instrumentation. BJU Int 2016;117:655e61.
27.Zeng G, Zhao Z, Wan S, Mai Z, Wu W, Zhong W, Yuan J (2013) Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy for simple and complex renal caliceal stones: a comparative

analysis of more than 10,000 cases. J Endourol Endourol Soc 27(10):1203–1208. doi:10.1089/end.2013.0061
28.Zeng G, Zhu W, Liu Y, Fan J, Lam W, Lan Y, et al. Prospective comparative study of the efficacy and safety of newgeneration versus first-generation system for super-minipercutaneous nephrolithotomy: a revolutionary approach to improve endoscopic vision and stone removal. J Endourol 2017;31:1157e63.
29.Zeng G, Zhu W, Liu Y, Fan J, Zhao Z, Cai C. The new generation super-mini percutaneous nephrolithotomy (SMP) system: a step-by-step guide. BJU Int 2017;120:735e8.
30.Zhong W, Zeng G, Wu W, Chen W, Wu K (2011) Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy with multiple mini tracts in a single session in treating staghorn calculi. Urol Res 39(2):117–122. doi:10.1007/s00240-010-0308-z
31.Zhu W, Liu Y, Liu L, Lei M, Yuan J, Wan SP, et al. Minimally invasive versus standard percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis. Urolithiasis 2015;43:563e70.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА БОЛНИЧНИЯ ПРЕСТОЙ ПРИ ВЪЗРАСТНИ И СТАРИ ХОРА (ПРОУЧВАНЕ ЗА 12 ГОДИШЕН ПЕРИОД)

Фредерик Григоров, МУ-Плевен, УМБАЛ-Плевен

LENGTH OF HOSPITAL STAY IN ELDERLY (12 YEARS STUDY)

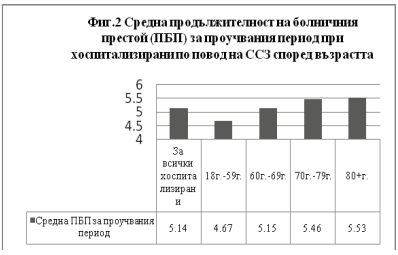
Frederik Grigorov, MU-Pleven, UMHAT-Pleven

Abstract: Poor functional status, cognitive disorders, depression and social dependence are becoming more common with advancing age and are often the cause for new dependency development for normal daily activities in the hospitalized elderly. In 12-year study of length of hospital stay, we found that the proportion of hospitalized patients over 60 years increases, and the average length of hospital stay decreases in all studied age groups. There was a steady trend towards a reduction in hospital stay among the elderly, hospitalized because of CARDIOVASCULAR DISEASES. These data represent a potential serious challenge to our health and social systems in the short term, as we need sufficient capacity to provide specific health care in elderly and an integrated system for health and medical care, geriatric and social care for hospitalized elderly.
Key words: elderly, length of hospital stay, cardiovascular diseases

Въведение: Добре известно е, че сърдечно-съдовите заболявания(ССЗ) са основна причина за смъртност и инвалидизация, а също, че честотата на ССЗ нараства с възрастта (Gregory, 2017). Същевременно във възрастовата структура на населението делът на възрастните и стари хора устойчиво ще нараства и през следващите десетилетия (United Nations, 2015, Angel, 2017), при което очакванията са за нарастване на честотата на инвалидността (Guzman-Castillo, 2017) и на относителния дял на немощните и зависими хора (Clegg, 2013). Повечето възрастни и стари хора(ВСХ) стават по-зависими за обичайните ежедневни дейности по време на хоспитализацията си, а ССЗ са сред най-честите причини за хоспитализации и рехоспитализации и са свързани със значителни и нарастващи разходи за медицинска помощ и здравни грижи (Roth, 2017, Roth, 2015, Tarride, 2009, Mozaffarian, 2016). Като се има предвид, че продължителността на болничния престой (ПБП) е ключов показател за ефективността на болничните системи (Kaboli, 2012), напълно логичен изглежда стремежът за намаляване на разходите за болнично лечение чрез намаляване на продължителността на хоспитализациите, но също няма да е неочаквано да възникнат допълнителни, големи предизвикателства за намиращите се и без това под непрекъснато нарастващо напрежение обществени сектори на здравеопазването и социалните грижи.
Цел: Да се проучи ПБП за 12 годишен период и връзката с възрастта и заболяванията, повод за хоспитализация.
Материал и методи: Проучването обхваща всички хоспитализираните болни в УМБАЛ-Плевен през периода януари 2008г. – септември 2019г. и хоспитализираните по повод на ССЗ в 1-ва кардиологична клиника за същия период. За източник на информация е използвана електронната система за регистрация на хоспитализираните болни и медицинска документация за хоспитализациите в кардиологичната клиника. През

проучвания период в УМБАЛ-Плевен са хоспитализирани 499937 болни (от които 235510 (47.11%) мъже и 264427 (52.89%) жени), а в 1-ва кардиологична клиника по повод на сърдечно-съдово заболяване 14619 болни. При 122 от хоспитализираните (ср.възраст 67±15.4г.) в кардиологичната клиника през 2017-2018г. е проучено наличието на социална депривация, на множествена патология(повече от 1 придружаващо заболяване на заболяването повод за хоспитализация) и е изчислен индекс на функционална непълноценност (ИФН). Наличие на социална депривация се приема при ИФН≥0.25 и съобщени 1 или повече от следните социални признаци - живеене сам(а), неполучаване на грижи от роднини или срещу заплащане, неползване на социални услуги, ниски доходи. За определяне на ИФН е приложен модела описан от Samuel Searle и съавт. (Searle, 2008) с анализирани 32 признака. Наличие на функционална непълноценност се приема при ИФН≥0.25(т.е. при наличие на поне 8 признака от анализираните 32). За обработката на данните са използвани статистически програмни продукти и са приложени параметричен, непараметричен, корелационен и регресионен анализи. Статистическа значимост се приема при $p<0.05$.

Резултати: При хоспитализираните в УМБАЛ-Плевен болни се установи намаляване на средната ПБП (фиг.1), но не и ефект на възрастта върху ПБП. Подобни са данните, както за хоспитализираните мъже и жени, така и за всички възрастови групи, но най-изрезено е снижението на средната ПБП във възрастта над 70 години(2.32 дена). При хоспитализираните болни по повод на ССЗ се установявя освен устойчиво намаляване на ПБП и нарастване на средната ПБП с увеличаване на възрастта (фиг.2). Както сред всички хоспитализирани(от 37.4% до 47.9%), така и сред хоспитализираните по повод на ССЗ(от 67.3% до 77.2%) значимо и устойчиво нараства относителния дял на ВСХ, като най-изразено е нарастването за 12 годишния период при хоспитализираните по повод на ССЗ на възраст над 80г. (от 8.08% до 18.12%).



Линеарния регресионен анализ показва значима връзка на продължителността на болничния престой с наличието на социална депривация(нестандартизиран коефициент 3.346, стандартна грешка 1.001, стандартитзиран коефициент Beta 0.478, t 3.342, p=0.003), ИФН(нестандартизиран коефициент 0.109, стандартна грешка 0.041, стандартитзиран коефициент Beta 0.275, t 2.655, p=0.015), наличието на множествена патология (нестандартизиран коефициент 0.117, стандартна грешка 0.049, стандартитзиран коефициент Beta 0.318, t 2.386, p=0.025), но не и с възрастта или пола.

Обсъждане: Подобно на установените в настоящото проучване данни и редица автори съобщават за намаляване на продължителността на болничния престой (Bueno, 2010; Christ, 2016, Minges, 2015; Qian Li, 2015; Smith, 2016) и за различен ефект на възрастта върху ПБП при различните заболявания(Launay, 2018). Коморбидитета, влошеното функционално състояние, когнитивните нарушения, депресията и социалната депривация зачестяват с напредване на възрастта и допринасят за каскада от зависимости при хоспитализираните ВСХ, които са и с повишен риск за влошаване на функционалното състояние и за рехоспитализации. Същевременно намаляването на ПБП може да резултира в зачестяване на рехоспитализациите(Kaboli, 2012). Липсата на капацитет и интегрирани системи за медицинска помощ, здравни и социални грижи за хоспитализираните ВСХ, които да гарантират интересите им, липсата на екипен подход (гериатри, други медицински

специалисти и специалисти по социални дейности) са очаквано нарастващи предизвикателства за здравната и социалната системи.

Литература:

Angel JL, Vega W, López-Ortega M. Aging in Mexico: Population Trends and Emerging Issues. The Gerontologist. 2017, 57, 153–162.

Bueno H, Ross JS, Wang Y, et al.. Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993-2006. JAMA. 2010, 303(21), 2141-2147.

Christ M, Störk S, Dörr M, et al; Trend HF Germany Project. Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. Eur J Heart Fail. 2016, 18(8), 1009-1018.

Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. The Lancet. 2013, 381, 752–762.

Gregory A. R., Johnson C., Abajobir A. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. JACC, 2017, 70(1): 1–25.

Guzman-Castillo M, Ahmadi-Abhari S, Bandosz P et al. Forecasted trends in disability and life expectancy in England and Wales up to 2025: a modelling study. The Lancet Public Health. 2017, 2, e307–e313.

Kaboli PJ, Go JT, Hockenberry J, et al. Associations between reduced hospital length of stay and 30-day readmission rate and mortality: 14-year experience in 129 veterans affairs hospitals. Ann Intern Med. 2012, 157(12), 837–845.

Launay, CP, Kabeshova, A., Lanoé, A. et al., Age effect on the prediction of risk of prolonged length hospital stay in older patients visiting the emergency department: results from a large prospective geriatric cohort study. BMC Geriatrics (2018) 18:127.

Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 Update: a report from the AHA. Circulation. 2016, 133(4), e38–360.

Qian Li, Zhenqiu Lin, Masoudi FA, Jing Li, National trends in hospital length of stay for acute myocardial infarction in China, BMC Cardiovascular Disorders, 2015,15:9

Roth G.A., Huffman M.D., Moran A.E. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. Circulation. 2015, 132, 1667–1678.

Roth, G.A., Johnson, C., Abajobir, A. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. JACC, 2017, 70(1), 1–25.

Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA et al. A standard procedure for creating a frailty index. BMC Geriatr. 2008, 8:24.

Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of National Trends in Admissions for Pulmonary Embolism. Chest. 2016, 150(1), 35-45.

Tarride JE, Lim M, DesMeules M, et al. A review of the cost of cardiovascular disease. Can J Cardiol. 2009, 25, e195–e202.

United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, The World Population Prospects: The 2015 Revision, 29 July 2015, Key Findings and Advance Tables.https://www.un.org/en/development/desa/publications/ world-population-prospects-2015-revision.html

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ВЛИЯНИЕ НА НЯКОИ БИОЛОГИЧНИ ФАКТОРИ ВЪРХУ СЕРУМНАТА КОНЦЕНТРАЦИЯ НА ФОСФОЛИПАЗА А2 РЕЦЕПТОРНИ АНТИТЕЛА ПРИ КЛИНИЧНО ЗДРАВИ ЛИЦА

Йовко Рончев[1], Дора Терзиева[2]
[1]Клинична лаборатория, УМБАЛ „Каспела“ Пловдив, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив
[2]Катедра Клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

IMPACT OF SOME BIOLOGYCAL FACTORS ON THE SERUM CONCENTRATION OF PHOSPHOLIPASE A2 RECEPTOR ANTIBODIES IN CLINICALLY HEALTHY SUBJECTS

Yovko Ronchev[1], Dora Terzieva[2]
[1]Clinical Laboratory, University Hospital “Kaspela”, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv
[2]Department of Clinical Laboratory, Faculty of Farmacy, Medical University – Plovdiv

Abstract: In the last few years we have learned many aspects of the natural history of the membranous nephropathy (MN). In most cases (up to 80%) it is a primary autoimmune disease limited to the kidney, also known as primary membranous nephropathy (PMN). It is believed that phospholipase A2 receptor (PLA2R1) plays role of a major antigen for the development of MN. Antibodies directed against PLA2R1 (anti-PLA2R1) bind to the antigen and form in situ immune complexes responsible for glomerular damage. Determination of the serum concentration of anti-PLA2R1 is a clinical laboratory parameter that plays an important role in the complex of medical studies in MN. An important question for the anti-PLA2R1 is its reliability as a laboratory result. It is known that the reliability of laboratory results can be influenced by various factors. According to data from various sources, these factors, by different mechanisms, may affect the end result. The purpose of this study was to establish impact of some biologycal factors on the serum concentration of anti-PLA2R1 in clinically healthy subjects.
Keywords: antibody; membranous nephropathy; phospholipase A2 receptor

ВЪВЕДЕНИЕ: През 2009 год. Beck и сътр. идентифицират М тип рецептор на фосфолипаза А2 (PLA2R1) като основен подоцитен антиген при първична мембранозна нефропатия (ПМН) (Beck, 2009). В редица научни публикации се съобщава, че при 70-80% от пациентите с ПМН се откриват антитела, насочени срещу този антиген (anti-PLA2R1) (Xipell, 2018; Dai, 2015; Hofstra, 2012; Hoxha, 2014; Quintana, 2015). В тази връзка сега ПМН се разглежда като автоимунно заболяване, което е основна причина за нефротичен синдром при възрастни лица (Seitz-Polaki, 2016). С помоща на бъбречна биопсия и имунохистохимичен анализ е установено, че anti-PLA2R1 са от клас IgG, подклас IgG4. Тяхната патогенетична роля обаче, все още не е добре проучена (Seitz-Polaki, 2016).

Към момента количественото определяне на серумната концентрация на anti-PLA2R1 се осъществява с помощта на ELISA методи (Xipell, 2018). Достоверността на получените

резултати може да бъде повлияна от голям брой фактори, които по различен механизъм влияят върху крайния резултат – патологични, биологични, преданалитични, аналитични и др. (Цветкова, 2001). В научната литература данните за влиянието на факторите на биологичната вариация върху серумния anti-PLA2R1 са изключително редки.

ЦЕЛ: Целта на настоящото проучване е да се проучи влиянието на някои биологични фактори върху серумната концентрация на anti-PLA2R1 при клинично здрави лица.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: В проучването са включени 120 клинично здрави лица на възраст от 20 до 67 години (59 мъже и 61 жени). На всички лица от проучването са изследвани показателите на кръвната картина (BC-5380, MINDRAY**)** и клиничнохимични показатели: глюкоза, уреа, креатинин, пикочна киселина, общ белтък, липиден профил (AU480, BECKMAN COULTER). Серумната концентрация на anti-PLA2R1 е определена на анализатор Microplate Reader MINDRAY MR-96A (Shanghai International Holding Grp. Gmbh, Europe, Hamburg, Germany) с помощта на ELISA метод (EUROIMMUN AG, Lübeck, Germany). Тест наборът има възпроизводимост: коефициент на вариация (CV) в серия 5,7% и CV във време 10,3 %, граница на откриваемост 0,6 RU/ml, чувствителност 97,5%, специфичност 100 % (Test instruction). Данните за възрастта на лицата от проучването и от съпоставката на резултатите за anti-PLA2R1 по пол са представени като средна стойност ± стандартно отклонение (mean ± SD). При съпоставяне на резултатите на anti-PLA2R1 по пол е използван теста на Ман-Уитни Ю, а по възраст – теста на Туки. Разликите са статистически значими при $P < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ: Средната възраст на лицата от проучването е 47.08 ± 12.94 години, като възрастта на мъжете не се различава статистически значимо от тази на жените (48.44 ± 12.29 год. спрямо 45.77 ± 13.61 год., $t = 1.131$; $P = 0.260$). Средната серумна концентрация на anti-PLA2R1 при мъжете е малко по-висока от тази при жените, но разликата не е статистически значима (Табл. 1).

Таблица 1. Съпоставка на резултатите на anti-PLA2R1 по пол

Пол	Брой (N)	Средна стойност (Mean)	Стандартно отклонение (SD)	Ман-Уитни Ю (U)	P
Мъже	59	8.12 (RU/ml)	4.89 (RU/ml)	1532.00	.160
Жени	61	6.88 (RU/ml)	4.61 (RU/ml)		

Клинично здравите лица са разпределени в пет възрастови групи: 20 – 30 год., 31 – 40 год., 41 – 50 год., 51 – 60 год., 61 – 67 год. С теста на Колмогоров-Смирнов установихме нормално разпределение на резултатите за anti-PLA2R1A при всички възрастови групи ($P > 0.05$). Това обснова използването на еднофакторен дисперсионен анализ (one-way ANOVA), при който anti-PLA2R1 участва като зависима величина, а възраста е представена като независима величина в петте групи (Табл. 2). Установихме, че възраста на клинично здравите лица оказва статистически значимо влияние върху стойностите на anti-PLA2R1, $P = 0.008$.

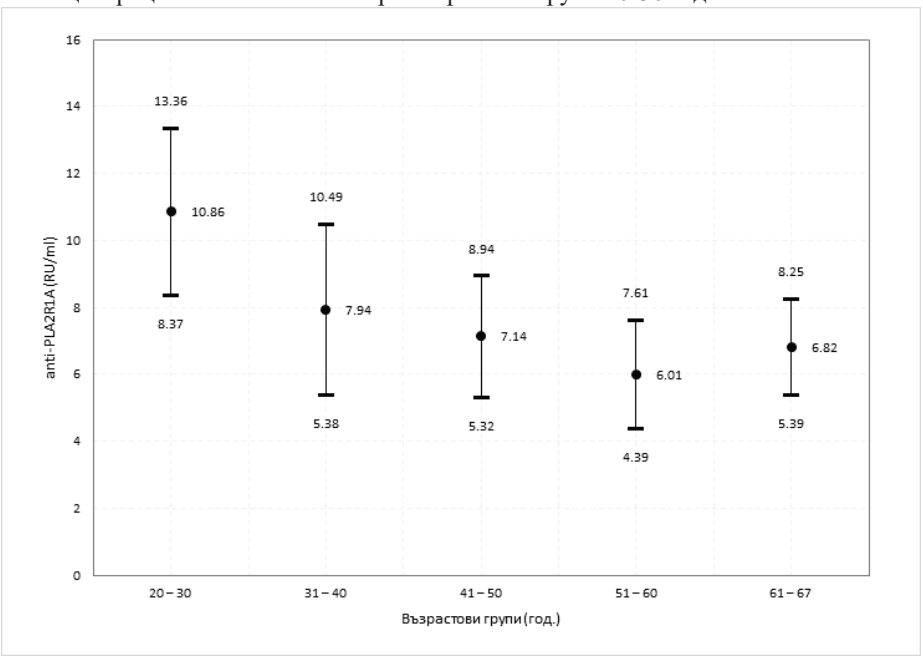
Таблица 2. Резултати от еднофакторния дисперсионен анализ

Зависима величина anti-PLA2R1A	Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
Между възрастови групи	302.264	4	75.566		
Вътрешногрупово	2409.469	115	20.952	3.607	.008**
Общо	2711.734	119			

*Статистическа значимост, при $P \leq 0.05$; ** Статистическа значимост при $P \leq 0.01$.

Получените от нас средни концентрации на anti-PLA2R1 по възрастови групи и техните 95% доверителни интервали (ДИ) са представени на фиг. 1. Прави впечатление по-високата

средна концентрация на anti-PLA2R1 при възрастова група 20-30 год.



Фигура 1. Средни концентрации и 95% ДИ на anti-PLA2R1 по възрастови групи

С Tukey's post hook тест извършихме съпоставка по възрастови групи по двойки. Стастически значима разлика се отчита само при сравнение на групата 20 – 30 год. с три от по-възрастните групи. Средната концентрация на anti-PLA2R1 на възрастова група 20 – 30 год. се различава статистически значимо от тази на 41 – 50 год. ($P = 0.047$); на 51 – 60 год. ($P = 0.004$) и на 61 – 67 год. ($P = 0.044$). Съпоставката на anti-PLA2R1 между останалите възрастови групи не показа статистически значими разлики ($P > 0.05$).

ОБСЪЖДАНЕ: Един от важните фактори, който трябва да се има предвид при интерпретиране на клиничнолабораторните резултати в клинична практика, е тяхната биологична вариация (Bailey, 2014; Erden, 2008; Fraser, 1994). Клиничнолабораторният резултат може да се повлияе от различни биологични фактори, като въздействието на някои от тях, например пол, възраст, сезони, циркадианни ритми и др. не може да се регулира, но трябва да се познава (Цветкова, 2001). Серумната концентрация на anti-PLA2R1 е нов показател, който все още не е широко внедрен в лабораторната практика. Резултати за влиянието на биологични фактори върху серумната концентрация на различни клиничнолабораторни показатели са публикувани в редица научни съобщения (Williams, 1978; Bailey, 2014; Adeli, 2015), но те не включват данни за anti-PLA2R1. При прегледа на над 230 научни публикации, посветени на МН, не бяха намерени проучвания за влиянието на пола и възрастта върху серумния anti-PLA2R1. В ограничен брой клинични проучвания серумната концентрация на anti-PLA2R1 се отнася за контролна група на пациенти с ПМН, ВМН или други нефропатии (Li, 2018; Radice, 2017; Tampoia, 2018; Liu., 2018). В тези случаи подборът на здравите лица от контролната група е проведен така, че да съответства на разпределението по пол и възраст на патологичните групи, без да се съобщават данни за влиянието на пола и възрастта върху серумната концентрация на anti-PLA2R1.

В нашето проучване определяме серумната концентрация на anti-PLA2R1 при 120 клинично здрави лица, от които 59 са мъже и 61 са жени. Получените от нас данни не показаха статистически значими половообусловени разлики на anti-PLA2R1, $P > 0.05$. Установи се, че възраста е фактор, който влияе върху концентрацията на anti-PLA2R1

статистически значимо ($P < 0.05$). Средната стойност на антителата е най-висока при възрастова група 20-30 год. и намалява при останалите възрастови групи. Разликите са стастически значими при сравнение на данните за anti-PLA2R1 на най-младата възрастова група с групите 41 – 50 год., 51 – 60 год. и 61 – 67 год. Останалите съпоставки между групите не са статистически значими ($P > 0.05$).

В заключение можем да отбележим, че изучаването на влиянието на пола и възрастта върху серумната концентрация на anti-PLA2R1 допринася за по-задълбоченото разбиране на интра- и интериндивидуалните промени на този показател. Данните от нашето проучване показват, че пола не влияе върху серумната концентрация на anti-PLA2R1, но тя се влияе от възраста.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Цветкова Т. Клиничнолабораторни резултати. Подходи за избор на анализа. Оценка и корелация на резултатите. I част, ВАП, Пловдив, 1998
2. Цветкова Т. Осигуряване на качеството на биологичния материал за клинично-лабораторен анализ. В: Аналитични принципи и процедури в клиничната лаборатория (под ред. на Т. Цветкова и Ст. Данев), МИ ЕТ „ Васил Петров “, Пловдив (2001); 44-68
3. Beck L, R**.** Bonegio, G. Lambeau M. beck, D. Powell, T. Cummins, B. Klein, D. Salant. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 2009; 36: 111–121
4. Seitz-Polaki B., G. Dolla, Ch. Payre, Ch. A. Girard, J. Polidori et al. Epitop spreading of autoantibody response to PLA2R associated with poor prognosis in membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2016; 27 (5): 1517-1533
5. Xipell M., L. Rodas, J.Villarreal, A. Molina, J. Reinoso-Moreno, M. Blasco, E. Poch, F. Diekmann, J. Campistol, L. Quintana. The utility of phospholipase A2 receptor autoantibody in membranous nephropathy after kidney transplantation. Clinical Kidney Journal, 2018, Sep 28; vol. 11: 422–428
6. Dai H., H. Zhang, Y. He. Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated meta-analysis. Sci Rep 2015; 5: 8803
7. Hofstra JM., H. Debiec, CD. Short et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2012; 23: 1735–1743
8. Hoxha E., I. Thiele, G. Zahner et al. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2014; 25:1357–1366
9. Quintana LF., M. Blasco, M. Seras et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody levels predict the risk of posttransplantation recurrence of membranous nephropathy. Transplantation 2015; 99: 1709–1714
10. Bailey D., V. Bevilacqua, D. Colantonio, M. Pasic, N. Perumal, M. Chan, Kh. Adeli. Pediatric Within-Day Biological Variation and Quality Specifications for 38 Biochemical Markers in the CALIPER Cohort. Clin Chem 2014**;** 60 (3): 518-529
11. Erden G., A. Barazi, G. Tezcan, M. Yildirimkaya. Biological variation and reference change values of CA 19–9, CEA, AFP in serum of healthy individuals. Scand J Clin Lab Invest 2008; 68: 212– 218.
12. Fraser CG. Data on biological variation: essential prerequisites for introducing new procedures? Clin Chem 1994; 40: 1671–1673
13. Williams G., G. Widdowson, J. Penton. Individual Character of Variation in Time-Series Studies of Healthy People II. Differences in Values for Clinical Chemical Analytes in Serum among Demographic Groups, by Age and Sex. Clin Chem 1978; 24: 313-320
14. Adeli K., J. Raizman, Y. Chen, V. Higgins, M. Nieuwesteeg, M. Abdelhaleem, S. Wong, D. Blais. Complex Biological Profile of Hematologic Markers across Pediatric, Adult, and

Geriatric Ages: Establishment of Robust Pediatric and Adult Reference Intervals on the Basis of the Canadian Health Measures Survey. Clin Chem 2015; 61: 1075-1086
15. Li W., Y. Guo, Z. Zhang, F. Zhang, X. Liu, X. Ji, L. Liu, H. Wang. Comparison of 2 Anti-PLA2R Immunoassays for the Diagnosis of Primary Membranous Nephropathy. Lab Med 2018; 00: 1–7
16. Radice F., B. Pieruzzi, B. Trezzi, G. Ghiggeri, P. Napodano, M. D'Amico, T. Stellato, R. Brugnano, F. Ravera, D. Rolla, G. Pesce, M. Giovenzana, F. Londrino, V. Cantaluppi, F. Pregnolato, A. Volpi, G. Rombolà, G. Moroni, G. Ortisil, R. Sinico. Diagnostic specificity of autoantibodies to M-type phospholipaseA2 receptor (PLA2R) in differentiating idiopathic membranous nephropathy (IMN) from secondary forms and other glomerular diseases. J Nephrol 2017; 1: 1-8
17. Tampoia M., F. Migliucci, Ch. Villani, L. Abbracciavento, M. Rossini, R. Fumarulo, L. Gesualdo, V. Montinaro. Definition of a new cut-off for the anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) autoantibody immunoassay in patients affected by idiopathic membranous nephropathy. J Nephrol 2018; 31: 899–905
18. Liu Y., X. Li, Ch. Mab, P. Wanga, J. Liuc, H. Sua, H. Zhuoa, X. Konga, D. Xud, D. Xua. Serum anti-PLA2R antibody as a diagnostic biomarker of idiopathic membranous nephropathy: The optimal cut-off value for Chinese patients. Clinica Chimica Acta 2018; 476: 9-14
19. Anti-PLA2R ELISA (IgG). Test instruction

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

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

СЕРУМНА КОНЦЕНТРАЦИЯ НА НЯКОИ АНТИОКСИДАНТНИ ЕНЗИМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА

Димитър Терзиев[1], Дора Терзиева[2], Владимир Андонов[1], Нонка Матева[3]

[1]Втора катедра по вътрешни болести, Секция по гастроентерология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив

[2]Катедра по клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

[3]Катедра по медицинска информатика, биостатистика и е-обучение, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

SERUM CONCENTRATION OF SOME ANTIOXIDANT ENZYMES IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Dimitar Terziev[1], Dora Terzieva[2], Vladimir Andonov[1], Nonka Mateva[3]

[1]Second Department of Internal Disease, Gastroenterology Section, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv

[2]Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv

[3]Department of Medical Informatics, Biostatistics and E-learning, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

Abstract: Oxidative stress is defined as an imbalance between prooxidant and antioxidant systems of cells with generation of reactive oxygen species. Some enzymes, such as superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GPx), are essential components of the antioxidant system. SOD plays a major role in the formation of hydrogen peroxide and GPx-1 reduce hydrogen peroxide to water. The aim of our study was to investigate the serum concentrations of SOD and GPx-1 in patients with liver cirrhosis and compare them with healthy subjects. Twenty-nine cirrhotic patients and twenty-nine healthy subjects served as controls, were included in the study. SOD and GPx-1 levels in serum samples were measured with ELISA methods. Data are expressed as mean ± SEM. All data were analysed by descriptive and nonparametric analysis (Mann-Whitney U test). Statistical significance was set at $P < 0.05$. Our results show that compared to controls, SOD levels were significantly lower in cirrhosis patients ($P < 0.0001$) and GPx-1 levels were higher ($P < 0.008$). This suggests that oxidative stress may be involved in the pathophysiology of liver cirrhosis.

Key words: oxidative stress, antioxidant enzymes, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, liver cirrhosis

Въведение: Окислителният стрес се разглежда като нарушен баланс между оксидантните и антиоксидантните системи на клетките, което е свързано със свръхнатрупване на реактивни кислородни части (РКЧ) в тях (Klaunig, 2004). Клетъчните източници на РКЧ са ендогенни (окислително фосфорилиране, метаболизъм на цитохромите Р450, възпалителни процеси) и екзогенни (ксенобиотици, радиация, метални йони, алкохол). По-важни РКЧ са супероксидният анион, хидроген пероксидът,

хидроксилният радикал и др. Обезвреждането на вече образувани свободни радикали се осъществява от ензимни и неензимни фактори, които действат съвместно. Например едни от ензимите, които участват в антиоксидантната защита на клетките са супероксидната дисмутаза (СОД), която катализира превръщането на супероксидния анион в хидроген пероксид и глутатион пероксидазата (ГПО), която редуцира хидроген пероксида до вода (Diesen, 2010).

Оксидативното увреждане на клетъчни структури заема важно място в патогенезата на редица заболявания като атеросклероза, катаракта, захарен диабет, невродегенеративни или злокачествени заболявания, хронични чернодробни заболявания и др.

Цел: Да се определи серумната концентрация на СОД и ГПО при пациенти с чернодробна цироза и да се съпостави с данните за тези показатели при контролна група.

Материали и методи: В проучването са включени 58 лица, от които 29 пациенти с диагностицирана чернодробна цироза с портална хипертония с различна етиология на възраст от 45 до 83 год. и 29 клинично здрави лица на възраст от 20 до 61 год. На всички лица са изследвани пълна кръвна картина, АСАТ, АЛАТ, АФ, ГГТ, общ белтък, албумин, билирубин, липидни показатели, електролити, глюкоза, инсулин, протромбиново време. За определяне на СОД е използван тест набор Human Cu/ZnSOD Platinum ELISA (Affymetrix eBioscience, Austria), а на ГПО – Human glutathione peroxidase 1 (BioVendor–Laboratorni medicina a.s., Czech Republic). Серумните концентрации на СОД и на ГПО са измерени на Sirio S microplate reader (SEAC, Italy).Статистическата обработка на данните е извършена с параметрични (вариационен и алтернативен анализ) и непараметрични методи (Mann-Whitney U test). Данните са представени като средна стойност ± стандартна грешка на средната стойност (mean ± SEM). Разликите са статистически значими при $P < 0.05$. От всички лица е взето доброволно подписано информирано съгласие.

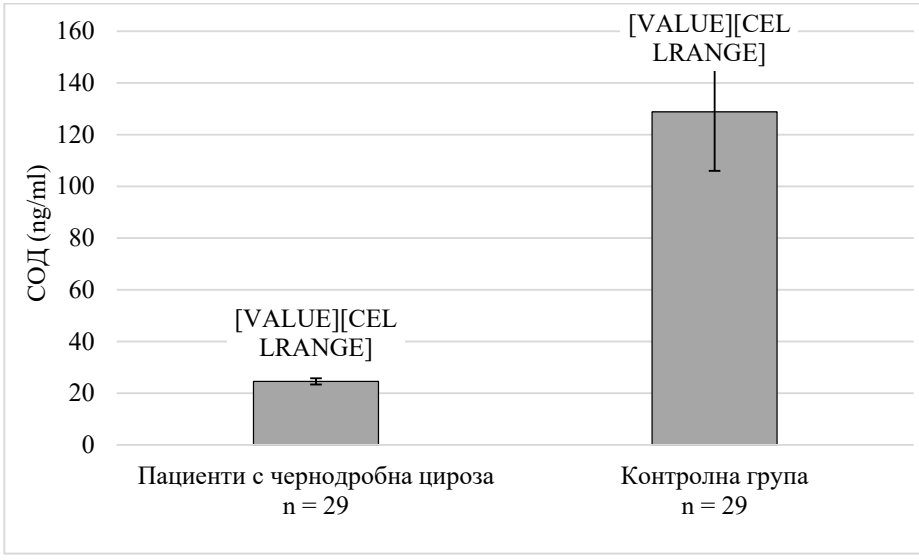
Проучването е одобрено от Комисията по научна етика към Съвета по научно-изследователската дейност при МУ – Пловдив (протокол № 2/30.03.2017).

Резултати: Средната възраст на пациентите с чернодробна цироза е статистически значимо по-висока от тази на лицата от контролната група (64.45 ± 1.98 г спрямо 35.62 ± 2.42 г, $t = 9.22$, $P < 0.0001$). Двете групи се различават по относителният дял на жените и мъжете: при пациентите с чернодробна цироза мъжете са 79.3%, а при контролната група жените са 72.4%. Данни за биохимичните показатели на лицата от двете проучвани групи са представени на табл. 1.

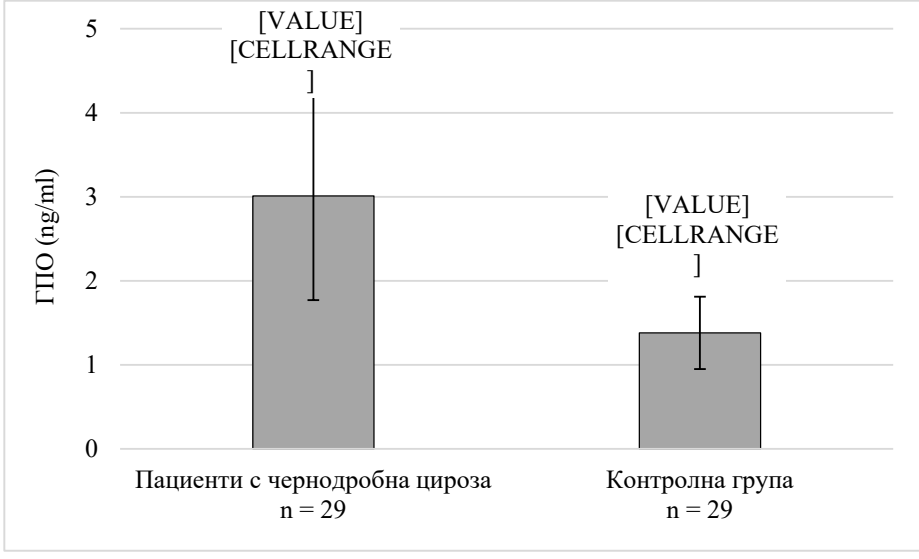
Таблица 1. Биохимични характеристики на пациентите с чернодробна цироза и на контролната група

Показател	**Пациенти с чернодробна цироза (n = 29)**	**Контролна група (n = 29)**
Общ билирубин (μmol/l)	35.86 ± ±6.39	13.95 ± 1.38
Общ белтък (g/l)	68.11 ± 1.30	77.73 ± 0.69
Албумин (g/l)	33.76 ± 1.36	44.75 ± 0.54
АСАТ (U/L)	86.93 ± 17.76	20.41 ± 0.87
АЛАТ (U/L)	48.72 ± 10.22	16.23 ± 1.19
АФ (U/L)	219.55 ± 26.86	66.21 ± 3.56
ГГТ (U/L)	204.04 ± 58.93	23.00 ±3.26
Глюкоза (mmol/l)	6.11 ± 0.40	4.90 ± 0.13
Общ холестерол (mmol/l)	3.32 ± 0.16	4.78 ± 0.14

Получените от нас средни концентрации на СОД и на ГПО при проучваните групи лица са представени на фиг. 1 и на фиг. 2 съответно.



Фигура 1. Средна концентрация на СОД при пациентите с чернодробна цироза и при контролната група



Фигура 2. Средна концентрация на ГПО при пациентите с чернодробна цироза и при контролната група

Установихме, че пациентите с чернодробна цироза имат статистически значимо по-ниска средна стойност на СОД в сравнение с тази на лицата от контролната група ($P = 0.0001$). Средната концентрация на ГПО на пациентите с чернодробна цироза е статистически значимо по-висока от тази на лицата от контролната група ($P < 0.008$).

Обсъждане: Цирозата е краен стадий в развитието на редица чернодробни заболявания като хроничен вирусен хепатит В или С, неалкохолен стеатохепатит, алкохолен хепатит и др. (Udell, 2012). Важна хистологична характеристика на заболяването е регенераторната чернодробна фиброза. Допуска се, че една от съществените черти на чернодробната фиброза, независимо от нейната етиология, е оксидативният стрес (Poli, 2000). Той засяга хепатоцити, ендотелни, Купферови и стелатни клетки. Свободните радикали съдържат несдвоени електрони, което ги прави химически нестабилни, високо реактивни и способни да увреждат вътреклетъчни структури и молекули по съседство (Kücükakin, 2008). Присъщи на хепатоцитите антиоксиданти са глутатиона, каталазата, тиоредоксина, хемоксигеназата, глутатионовата редуктаза, СОД и ГПО (Diesen, 2010). Вътреклетъчната антиоксидантна защита обаче, основно е ензимна (Klaunig, 2004).

В настоящото проучване оксидативният стрес е оценен чрез серумната концентрация на СОД и ГПО, която е сигнификантно променена при пациентите с чернодробна цироза. Получената от нас средна стойност на СОД е сигнификантно по-ниска, а тази на ГПО - по-висока при пациентите с чернодробна цироза в сравнение с тази на контролната група.

В научната литература данните за промените на антиоксидантните ензими СОД и ГПО са противоречиви. В едно проучване на антиоксидантния капацитет на пациенти с чернодробна цироза е установена сигнификантно по-ниска средна активност на еритроцитна СОД при пациенти с декомпенсирана цироза в сравнение с компенсирана и със здрави контроли (Koruk, 2002). Допуска се, че това е резултат от потисната експресия на цитозолната изоформа на СОД в резултат на ендотоксинемията. В по-ново проучване се съобщава за по-висока активност на еритроцитната СОД при пациенти с декомпенсирана цироза в сравнение с такива с компенсирана и със здрави контроли (Ergün, 2011). В друго клинично проучване обаче, не се установяват промени в активността на еритроцитната СОД и ГПО при циротични пациенти в сравнение със здрави контроли (Colpo, 2015).

Заключение: Ниската серумна концентрация на супероксидната дисмутаза и високата концентрация на глутатион пероксидазата вероятно са резултат от нарушения биохимичен баланс между окислителните и редукционни процеси при пациентите с чернодробна цироза.

Литература:

1. Klaunig JE., and Kamendulis LM. The role of oxidative stress in carcinogenesis. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2004; 44: 239-267
2. Diesen DL., and Kuo PC. Nitric oxide and redox regulation in the liver: Part I. General considerations and redox biology in hepatitis. Journal of Surgical Research 2010; 162: 95-109
3. Udell JA., Wang ChS., Tinmouth J. et al. Does this patient with liver disease have cirrhosis? JAMA 2012; 307, (8): 832-842
4. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. Molekular aspects of medicine, 2000; 21: 49-98
5. Kücükakin B., I. Gögenur, R. Reiter, and J. Rosenberg. Oxidative stress in relation to surgery: Is there a role for the antioxidant melatonin? Journal of Surgical Research 2008; doi; 10.1016/j.jss.2007.12.753
6. Koruk M, Aksoy H, Akçay F, and Onuk MD. Antioxidant capacity and nitric oxide in patients with hepatic cirrhosis. Annals of Clinical and Laboratory Science 2002; 32, (3):252-256
7. Ergün Y, Kurutaş EB, Özdil B, Güneşaçar R, and Ergün Y. Evaluation on nitrite/nitrate levels in relation to oxidative stress parameters in liver cirrhosis. Clinical and Research in Hepatology and gastroenterology 2011; 35: 303-308
8. Colpo E, Farias JG, Farias ILG, Reetz LGB, et al. Effect of antioxidant potential on severity of cirrhosis in humans. Nutr Hosp 2015; 32 (5): 2294-2300

Адрес за връзка: e-mail: mdterziev@gmail.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕНА ПРОСТАТНА ХИПЕРПЛАЗИЯ

Младен Дойков
Катедра по урология и обща медицина, МУ-Пловдив
Клиника по урология, УМБАЛ Каспела – Пловдив

TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Mladen Doykov
Department of Urology and General Medicine, Medical University - Plovdiv
Urology Clinic, University Hospital Kaspela – Plovdiv

Abstract

Lower urinary tract symptoms may be a sign of aging rather than a consequence of benign prostatic enlargement or benign prostatic obstruction. Medical or invasive treatment should address the bothersome symptoms and the quality of life of patients. Alpha blockers and 5-alpha reductase inhibitors are most frequently used on benign prostatic hyperplasia medical treatments, whereas Transurethral Resection of the Prostate remains the “gold standard” for surgical treatments. Several minimal invasive treatments are emerging with promising outcomes.

Key words

Benign prostatic hyperplasia, medical treatment, surgical treatment, minimal invasive treatments

Въведение

През последните 10 години има много спорове относно значението на доброкачествената простатна хиперплазия и обструкцията на долните пикочни пътища, до която тя може да доведе. Всъщност липсата на припокриване на симптомите при пациенти с доказана уринарна обструкция показва, че в патогенезата на СДПП при мъже над 50 годишна възраст участват различни фактори. ДПХ, свръхактивността на пикочния мехур, хипоконтрактируемостта на детрузора и тяхната връзка с еректилна дисфункция в съвременната урология се считат за част от един и същ патофизиологичен процес на възрастния мъж. Обяснението би могло да бъде непрекият ефект на стареенето върху функцията на пикочния мехур (Nandeesha, 2008). Тези физиопатологични дискусии накараха уролозите да се съсредоточат върху лечението на симптомите при ДПХ, а не върху само доброкачествено уголемяване, което може просто да е следствие или проява на стареене.

Корелацията между обструкцията и симптомите на долните пикочни пътища е поставена под въпрос от няколко големи проучвания показващи, че пълна ретенция на урината присъства при по-малко от половината от мъжете. Важно е да се отбележи обаче нейната значителната роля, въпреки че в днешно време хирургичното й отстраняване е много ефективно.

Нехирургично лечение на ДПХ

ДПХ е доброкачествено състояние, засягащо качеството на живот. Усложненията на ДПХ като неотложен позив за уриниране или остра задръжка на урината не се срещат твърде често и по-голямата част от пациентите остават с леки до умерени симптоми във времето (Roehrborn, 2010).

Пациентите, които нямат изявени симптоми могат да бъдат посъветвани да адаптират начина си на живот към намаляване на приема на течности – най-вече алкохол и кафе (EAU Guidelines, 2010)

Лечение с лекарства

Целта на медикаментозното лечение е да се облекчат симптомите при уриниране, явяващи се при ДПХ. Редица проучвания показват, че лекарствените препарати ефективно предотвратяват задържането на урина или други усложнения на ДПХ (Roehrborn, 2010).

Ефективността на лечението за облекчаване на симптомите при уриниране може да бъде измерена чрез специално разработена скала - „Международен простатен симптоматичен индекс“ (МПСИ) (фиг.1). Промените в резултата на МПСИ обикновено трябва да са по-големи от 3 точки, за да бъдат почувствани от пациентите.

Медикаментозната терапия е разделена на лечение с алфа-адренергични антагонисти, 5-алфа редуктазни инхибитори и фитопрепарати Инхибиторите на фосфодиестераза също бяха възприети наскоро като средство за лечение при ДПХ.

	Не	На 5-6 уринирания 1 път	Около 1 път на 3 уринирания	Около 1 път на 2 уринирания	Около 2 пъти на 3 уринирания	Почти винаги	**Точки**
Непълно изпразване. Колко често през изтеклия месец сте имали чувството на непълно изпразване на пикочния пехур след привършване на уринирането?	0	1	2	3	4	5	
Често уриниране. През изтеклия месец колко често се е случвало да уринирате през по-малко от 2 часа?	0	1	2	3	4	5	
Прекъсване на струята. През изтеклия месец колко често се е случвало по време на уриниране да прекъснете и да започнете отново?	0	1	2	3	4	5	
Неотложност.През изтеклия месец колко често сте срещали трудности при отлагне на уринирането?	0	1	2	3	4	5	
Слаба струя. През изтеклия месец колко често струята при уриниране е била слаба?	0	1	2	3	4	5	
Напрягане. През изтеклия месец колко често е трябвало да се напрягате, за да започнете да уринирате?	0	1	2	3	4	5	
Нуктурия. През изтеклия месец колко пъти обикновено ставате да уринирате нощем?	0	1	2	3	4	5	
Международен Простатен Симптоматичен Индекс, общ брой точки							

Фигура 1. Международен простатен симптоматичен индекс

Алфа-адренергични антагонисти

Алфа-адренергичните антагонисти, блокиращи a1 и a2 рецепторите, са широко разпространени в гладката простатна мускулатура. Това намалява стесняването на уретрата и засилва притока на урина. От друга страна, те могат да усилят симптомите на ДПХ чрез действията си в рамките на централната нервна система и пикочния мехур (Roehrborn, 2004; Roehrborn, 2005).

В простатата се намират два вида алфа рецептори (a1 и a2) . Алфа2 рецепторите са пресинаптични и регулират освобождаването на норепинефрин с последваща релаксация на гладката мускулатура. Алфа1 рецепторите са постсинаптични и стимулират освобождаването на невротрансмитери. Алфа1 рецепторите се класифицират като a1A (в гладката мускулатура на простатата), a1B (в гладката мускулатура на артериите и вените) и a1D (в пикочния мехур).

Ефикасността на алфа-блокерите зависи от различните им рецепторни афинитети. Блокадата на a1A рецепторите подобрява уринирането; a1B блокадата води до намалена периферна резистентност и е отговорна за страничните ефекти на постурална хипотония и замаяност; блокадата на a1D рецепторите действа срещу симптоми на дразнене в пикочният мехур (Price, 1993).Въпреки това комбинираното блокиране както на a1A, така и на a1D рецепторите осигурява по-добри резултати при повлияване на различните симптомите на ДПХ.

Понастоящем уролозите, следвайки световните тенденции за най-малко странични реакции от препаратите, използват така наречените алфа блокери от „второ“ и „трето“ поколение. Доксазозин и алфузозин са специфични a1 блокери с малко a2 активност. Те подобряват симптомите на долните пикочни пътища с някои съдови вторични ефекти. Редът за селективност на рецепторите за алфа блокери от второ поколение е a1A = a1B = a1D (Shibata, 1995; Lyseng-Williamson, 2002)

Алфа блокери от трето поколение (тамсулозин: a1A = a1D > a1B и силодозин: a1A > a1D >> a1B) са много специфични за a1A простатни рецептори. Теоретично те трябва да предоставят най-добрия ефект върху уринирането с възможно най-малко съдови оплаквания.

Ефективност на алфа-блокерите

Тамсулозинът в днешно време е най-често предписвания алфа-блокер. Клиничните проучвания показват, че тамсулозинът, в сравнение с плацебо, подобрява значително симптомите измерени по скалата на МПСИ (Lepor, 1998) Увеличаването на уринарната струя е между 0.3 и 1.7 mL/s повече от плацебо. Тези резултати се поддържат с течение на времето. Най-честите отчетени нежелани лекарствени реакции са: виене на свят (5%) и ретроградна еякулация (8%) (Van Dijk, 2006).

Силодозинът е най-новият алфа блокер и се счита за най-специфичен към a1A рецепторите. Независимо от това, в сравнение с тамсулозин, не се наблюдават статистически значими разлики в повлияване на симптомите при обструкция на долните пикочни пътища. Въпреки това средното подобрение (измерено по МПСИ) е значително по-добро от плацебо, но степента на еякулаторна дисфункция е много висока (22.3%) (Kawabe, 2006).

Инхибитори на 5-алфа редуктаза

Циркулиращият тестостерон влияе на растежа на простатата в неговата активна форма - дихидротестостерон. Тестостеронът претърпява метаболитна конверсия в дихидротестостерон в простатата, който се медиира от 5-алфа редуктазните ензими. Дихидротестостеронът образува комплекс с андрогенния рецептор и се транспортира до ядрото на простатната клетка, за да участва в сложния акт на модификация на генната експресия, което води до растеж на простатната жлеза и до статичния компонент на ДПХ.

Финастерид и дутастерид са лекарства, които специфично инхибират ензимите на 5-алфа редуктаза. Тези 5-алфа редуктазни инхибитори блокират производството на дихидротестостерон и индуцират намаляване на обема на простатата.

Има два 5-алфа редуктазни изоензима: тип 1 се намира най-вече в черния дроб и кожата, като само малко количество е в простатата. Тип 2 се намира в простатата и се смята, че играе важна роля за нарастването на обема й. Финастеридът инхибира специфично изоензим тип 2, докато дутастерид инхибира както тип 1, така и тип 2.

Едно от най-значимите клинични проучвания, използващо терапия с финастерид за ДПХ, включва общо 3040 мъже с умерена до тежка обструкция (McConnell, 1998). Те са участвали в двойно сляпо плацебо контролирано проучване, рандомизирано на финастерид или плацебо за 4-годишен период. В сравнение с плацебо, групата на финастерид има два пъти по-голямо намаление на резултата измерен с МПСИ и 1,7 ml/s по-добра скорост на уриниране при урофлоуметрия. Отчетеното намаление на обема на простатата е близо 32%.

За първи път е било възможно да се демонстрира, че дългосрочната терапия с 5-алфа редуктазни инхибитори може да промени кардинално симптомите при ДПХ. В действителност, в сравнение с плацебо, финастерид има 57% намаление на риска от развитие на остро задържане на урина и 55% намаление в необходимостта от извършване на операция При мъже с размер на простатата по-голям от 70 мililитра, намаляването на риска е в близо 70%.

Подобно на финастерид, дутастерид се свързва със значимо намаляване на обема на простатата, намаляване на симптомите и увеличаване на „Qmax“ при излсдване с урофлоуметър. Наблюдава се и намаляване на риска от извършване на операция и ретенция на урина (EAU Guidelines, 2010).

Нежеланите странични ефекти на инхибиторите на 5-алфа редуктазата са импотентност (5,1%), загуба на либидо (2,6%) и еякулаторни разстройства (1,7%). Гинекомастията се наблюдава при 1,8% от случаите (McConnell, 1998).

Комбинирана терапия

Целта на комбинацията от 5-алфа редуктазни инхибитори и алфа блокери е да се намали тонусът на гладката мускулатура на простатата (алфа блокери), като същевременно се постига намаляване на обема й (5-алфа редуктазни инхибитори). Голямо проучване обхваща 3047 пациенти със симптоми на долните пикочни пътища в 4 насоки (плацебо, доксазозин, финастерид и комбинация) в рамките на четири години (McConnell, 2003) В това проучване комбинираната терапия довежда до най-голямото намаляване на риска за клинична изява на симптомите на долните пикочни пътища и на прогресия в размера на простатата (66%).

В друго значимо моноцентрично проучване наречено „CombAT“, насочено към група пациенти с ДПХ, детайлно е разгледан резултата от лечението с тамсулозин (0,4 mg), дутастерид (0,5 mg) или комбинация от двете. Комбинираната терапия значително превъзхожда Тамсулозин, но не и дутастерид за намаляване на риска от остро задържане на урина или предотвратяване на хирургична намеса. За сметка на това комбинираната терапия е значимо по-добра както от тамсулозин, така и от дутастерид, когато се говори за намаляване риска от клинична прогресия на ДПХ.

Хирургично лечение на ДПХ

По правило острото задържане на урина или камъни в пикочния мехур, със и без наличие на хематурия, се считат за абсолютни показания за операция на простатата. Въпреки това наскоро бе прието тези пациенти да се лекуват първо с алфа блокери и 5-алфа редуктазни инхибитори, и като втори етап, при неуспех от консервативното лечение да се прибегне към оперативно (Chapple, 2006; Lucas, 2005).

Трансуретралната резекция на простатата (TURP) е златен стандарт в хирургичното лечение на ДПХ. Тази съвременна методика е много ефективна и безопасна. Пет годишната степен на повторна операция след ТУРП е 5,8% и само 6% след 10 години (Wasson, 2000) Средният спад на резултата при МПСИ е около 70%, а повече от 50% от пациентите чувстват облекчение в симптомите наполовина. Средното увеличение на Qmax измерено при урофлоуметрия е 125%, а повече от 90% от пациентите имат Qmax по-голям от 15 mL/s (Thomas, 2005).

Изключително интересен факт представлява, че около 20% от пациентите, подложени на ТУРП, са недоволни от резултата си (Mishriki, 2008). Главни и по-тежки усложнения след ТУРП могат да бъдат ретенция на урината (5,8%) и инфекция на пикочните пътища (3,6%). Други неприятни усложнения, за които пациентите трябва да бъдат информирани предварително са ретроградната еякулация (в повече от 75%) и сексуалната дисфункция с импотентност (12%).

Класическата отворена аденомектомия е процедурата на избор за пациенти с обем на простатата по-голям от 100 милилитра. Тя може да бъде извършена чрез ретропубичен или супрапубичен достъп. Резултатите са подобни на тези получени при извършване на ТУРП. Усложненията, до които може да доведе този тип операция са ретроградна еякулация и кръвоизлив.

Лазер

Лазерът е модерната алтернатива на ТУРП за хирургично лечение на ДПХ. При използването на този вид метод не се наблюдава значително кървене по време на операцията, което може да бъде особено предимство за пациенти с коморбидитет. Лазерите, които най-често се използват за ендоскопско лечение на доброкачествено разрастване на простатната жлеза са: Holmium Laser, с който се извършва енуклеация на жлезата (HoLEP) и зеленият лазер - Greenlight KTP (калиев титанил-фосфат). Друг вид изключително модерен и иновативен лазер, използван в урологията за лечение на ДПХ, е Thulium лазерът. С него може да се прилагат два типа методики – лазерна енуклеация и лазерна вапоризация.

Лазерното лечение на простатната жлеза е изключително полоезно при пациенти провеждащи перорална антикоагулация. При тях почти не се наблюадват усложнения като кървене или нужда от кръвопреливане (Reich, 2005; Kabalin, 1997). Този вид едноскопско

лечение е показан при всички пациенти с ДПХ без значение от големината на простатната жлеза. Средното оперативно време е около два часа, а катетъра поставен в края на операцията обикновено се отстранява на 24-я час. Степента на повторна операция е около 5%. В едно от проучванията обхванали пациенти след ендоскопско лазерно лечение на ДПХ средната стойност на резултата измерен с МПСИ намалява от 19 на 7 точки, а Qmax има подобрение от 7.9 до 18.9 mL/s (Sandhu, 2004). Резултатите получени при лечение на ДПХ и с двата типа лазери са съпоставими с тези при лчение с биполарна резекция (ТУРП), въпреки че дългосрочни резултати все още липсват (Westenberg, 2004; Gilling, 2008; Ruszal, 2008).

Други минимално инвазивни методи на лечение

Непрекъснато се разработват нови минимално инвазивни методи за лечение на ДПХ. Такива техники са: трансуретрална микровълнова терапия и трансуретрална иглена аблация. Резултатите от тези минимално инвазивни методи са все още не добре изследвани и не може да се даде точна оценка на възможностите, които предлагат при лечението на ДПХ.

Библиография:

1. Chapple CR, Roehrborn CG: A shifted paradigma for the further understanding, evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in men: Focus on the bladder. Eur Urol 49:651-658, 2006
2. EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Annual Congress, Barcelona. ISBN 978-90-79754-70-0, 2010
3. Gilling PJ, Aho TF, Frampton CF, et al: Holmium laser enucleation of the prostate: Results at 6 years. Eur Urol 53:744-749, 2008
4. Kabalin JN, Mackey MJ, Cresswell MD, et al: Holmium: YAG laser resection of prostate (HoLRP) for patients in urinary retention. J Endourol 11:291-293, 1997
5. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y: Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: Results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. BJU Int 98:1019-1024, 2006
6. Lepor H: Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsu-losin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. Urology 51:892-900, 1998
7. Lucas MG, Stephenson TP, Narqund V: Tamsulosin in the manage-ment of patients in acute urinary retention from benign prostatic hyperplasia. BJU Int 95:354-357, 2005
8. Lyseng-Williamson KA, Jarvis B, Wagstaff AJ: Tamsulosin: An update of its role in the management of lower urinary tract symptoms. Drugs 62:135-167, 2002
9. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al: The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finaster-ide Long-Term Efficacy and Safety Study Group. New England Journal of Medicine 338:557-563, 1998
10. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 349:2387-2398, 2003
11. Mishriki SF, Grimsley SJS, Nabi G, et al: Improved quality of life and enhanced satisfaction after TURP: Prospective 12-year follow-up study. Urology 72:322-328, 2008
12. Nandeesha H: Benign prostatic hyperplasia: Dietary and metabolic risk factors. Int Urol Nephrol 40:649-656, 2008
13. Price DT, Schwinn DA, Lomasney JW, et al: Identification, quanti-fication, and localization of mRNA for three distinct alpha 1 adre-nergic receptor subtypes in human prostate. J Urol 150:546-551, 1993

14.Reich O, Bachmann A, Siebels M, et al: High power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients. J Urol 173:158-160, 2005
15.Roehrborn CG, Lukkarinen O, Mark S, et al: Long-term sustained improvement in symptoms of benign prostatic hyperplasia with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride: Results of 4-year studies. BJU Int 96:572-577, 2005
16.Roehrborn CG, Marks LS, Fenter T, et al: Efficacy and safety of dutasteride in the four-year treatment of men with benign prostatic hyperplasia. Urology 63:709-715, 2004
17.Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al: The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4 year results from the CombAT study. Eur Urol 57:123-131, 2010
18.Ruszat R, Seitz M, Wyler SF, et al: Green light laser vaporisation of the prostate: Single-center experience and long-term results after 500 procedures. Eur Urol 54:893-901, 2008
19.Sandhu JS, Ng C, Vanderbrink BA, et al: High-power potassium-titanyl-phosphate photoselective laser vaporization of prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia in men with large prostates. Urology 64:1155-1159, 2004
20.Shibata K, Foglar R, Horie K, et al: KMD-3213, a novel, potent, alpha 1a-adrenoceptor-selective antagonist: Characterization using recombinant human alpha 1-adrenoceptors and native tissues. Mol Pharmacol 48:250-258, 1995
21.Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, et al: The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urody-namic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. J Urol 174:1887-1891, 2005
22.van Dijk MM, de la Rosette JJ, Michel MC, et al: Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. Drugs 66:287-301, 2006
23.Wasson JH, Bubolz TA, Lu-Yao GL, et al: Transurethral resection of the prostate among Medicare beneficiaries: 1984 to 1997. J Urol 164:1212-1215, 2000
24.Westenberg A, Gilling P, Kennett K, et al: Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: Results of a randomised trial with 4-year minimum long-term followup. J Urol 172:616-619, 2004

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

СЛУЧАЙНО ОТКРИТ АДЕНОКАРЦИНОМ « IN SITU" НА АПЕНДИКС С ИСХЕМИЧЕН КОЛИТ - КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Милена Гулинац[1], Александър Иванов[2], Иван Гърков[3], Симеон Личев[4], Иван Цръначев [5]

1. Отделение по патология – МБАЛ „Асеновград", България
2. Отделение по патология – УМБАЛ „Св.Георги" – Пловдив, България
3. Хирургично отделение – МБАЛ „Асеновград", България
4. Студент 6-ти курс, МУ-Пловдив, България
5. Катедра по съдебна медицина и деонтология, Медицински университет – Пловдив, България

ACCIDENTALLY DISCOVERED ADENOCARCINOMA "IN SITU" OF APPENDIX WITH COEXISTING ISCHEMIC COLITIS – A CASE REPORT

Milena Gulinac[1], Alexander Ivanov[2], Ivan Garkov [3], Simeon Lichev [4], Ivan Tsranchev [5]

1. Department of pathology -Hospital "Asenovgrad", Bulgaria
2. Department ot pathology -UMHAT "St. George"- Plovdiv, Bulgaria
3. Department of surgery -Hospital "Asenovgrad", Bulgaria
4. 6th year medical student, MU- Plovdi, Bulgaria
5. Department of Forensic medicine and Deontology, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Abstract- Introduction- Adenocarcinoma of appendix is an infrequent disease. The incidence of primary adenocarcinoma of appendix is reported to be less than 0.2% of all appendectomy specimens. This disease usually occurs in patients in the age range between 40 and 69 years. Adenocarcinoma of appendix is generally considered to be difficult to diagnose during the early stage because it rarely shows any specific findings. Case report- a 73- year- old male was admitted in Hospital "Asenovgrad" with sudden onset of increasing abdominal pain and tenderness, especially in the area of left lumbar and umbilical regions, inability to pass stool and gases, and with bloating. The patient had previous medical history of hypertension and Parkinson's disease. Routine X-ray examination of abdomen in frontal and lateral position revealed free air collection and physical examination determinated positive Blumberg's sign. The patient was scheduled for operation with suspicion for peritonitis. Open abdominal surgery was performed and during the operation was found spontaneous perforation of sigma, without any signs of traumatic changes. Left hemicolectomia and appendectomy were performed. Postoperative histology examination of appendix accidentally discovered adenocarcinoma"in situ" and the results of examinated resected large bowel confirmed the diagnosis– acute peritonitis due to ischemic colitis.

Key words: appendix carcinoma, “in situ”, ischemic colitis, accidental finding

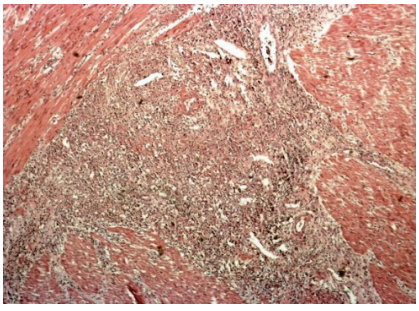
Въведение - Аденокарциномът на апендикса е изключително рядък тумор (Spann J.L. et al., 2002; Shami MV et al.,2004; Ohno M et al.,2000; Koizumi N et al.,2012). Описаните в литературата случаи на първичен аденокарцином на този орган са по-малко от 0.2% (Shami MV et al.,2004; McCollum W et al.,1951; Bodin R et al.,2010; Koizumi N et al.,2012; Ben-Nun A et al.,1996). Тази неоплазия се наблюдава между 40 и 69-годишна възраст (подобно на карцином на дебелото черво). Морфологично, по-голяма част от случаите на първичните аденокарциноми на апендикса са със слузообразуване, докато само една малка част от тях са немуцинози (Jørgensen A et al.,1983; Rossi G et al.,2004).

Описание на клиничния случай - Касае се за 73-годишен мъж постъпил за първи път в МБАЛ- Асеновград, със симптоми на рязко появила се силна абдоминална болка, с прогресиращ характер в областта на пъпа и ляв абдоминален фланг, повръщане и спиране на флатуленцията и дефекацията. Като придружаващи заболявания при пациента са установени артериална хипертония и Паркинсонова болест. Рутинното рентгеново изследване на корема във фронтална и латерална позиция показва дилатиран колон с хидроергични сенки от дебелочревен произход. При физикалното изследване се установява положителен симптом на Блумберг. Пациентът е предложен за оперативна намеса от спешен порядък, по време на която се установява диастатична перфорация на сигмата в горната и трета. Извършени са лява хемиколектомия и апендектомия.

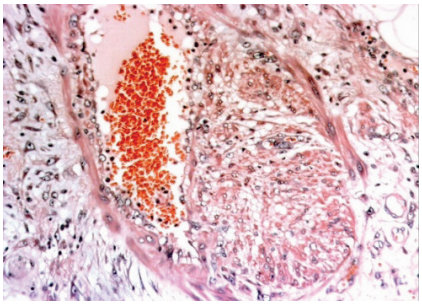
Извършеното патоморфологично изследване показва:

Макроскопски от представения за изследване апендикс е видно, че той е с дължина 8 см с дилатиран лумен и изпълнен /в проксималната и средната трета/ с трошлива, белезникава туморна формация. Също така е представен и резектат от дебело черво с дължина 30 см и с фибринозно–гноен налеп по серозата, на места с дилатиран лумен със силно изтънени стени.

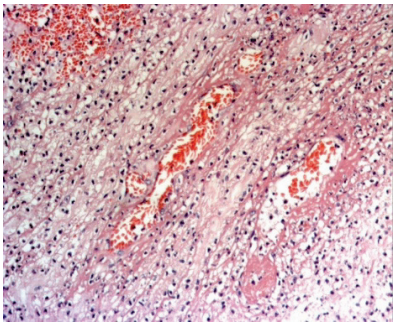
Хистологично се установява, че е налице дебелочревна стена с оток в мукозата и субмукозата, с наличие на некротизиращ флебит и тромби (някои от тях в стадий на организация), зони с разязвявания, хиперемия и кръвоизливи в ламина проприя и фибринозно-гноен перитонит (Фиг.1; Фиг.2; Фиг.3 и Фиг.4).



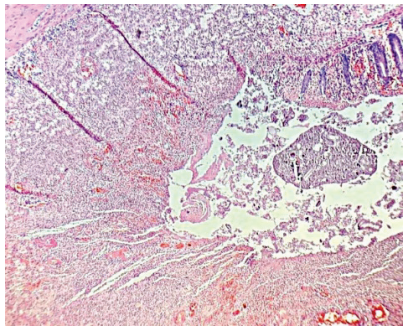
Фиг.1 H&E x 100



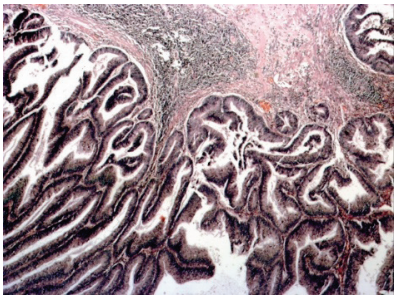
Фиг.2 H&E x 200



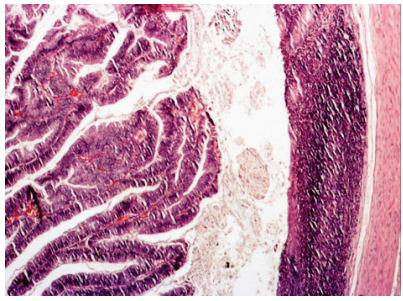
Фиг.3 H&E x 200



Фиг.4 H&E x 50



Фиг.5 H&E x 200



Фиг.6 H&E x 200

Апендикс с тубуло-вилозен аденокарцином «ин ситу» (pTis),без периневрална и ангио-лимфатична инвазия (фиг.5 и фиг.6). **Обстойното хистоморфологично изследване установи в дебелото черво морфологични промени, съвпоставими с исхемичен колит и в материала от аппендикса първичен тубуло-вилозен аденокарцином " in situ".*

Заключение: Апендикуларният аденокарцином „in situ" при много от случаите протича асимптомно и изключително рядко с клинична картина на остър апендицит. Навременното диагностициране на тази неоплазия, предопределя адекватното лечение, което се явява едно от най- важните условия то да бъде ефективно. Описаният клиничен случай е добър пример, който може да послужи за повишаване на квалификацията на медицинските специалисти, а оттам и да спомогне за навременното диагностициране на заболяването и за неговата превенция.

Библиография-

1. Spann J.L, LowbeerL, WormerE.D. Adenocarcinoma of the appendix vermiformis. doi.org/10.1002/jso.2930030212
2. Shami MV, Yerian M.L, WaxmanI. Adenoma and early stage adenocarcinoma of the appendix: diagnosis by colonoscopy. May 2004, Volume 59, Issue 6, Pages 731–733 doi.org/10.1016/S0016-5107(04)00008-2
3. McCollum W., PundR.E, Preinvasive adenocarcinoma of the appendix. *Report of sixteen cases* doi.org/10.1002/1097-0142(195103)4:2<261::AID-CNCR2820040210>3.0.CO;2-B
4. Ohno M, Nakamura T, Hori H, Tabuchi Y, Kuroda YSurg . Appendiceal intussusception induced by tubulovillous adenoma with carcinoma in situ: report of a case. 2000;30(5):441-4.
5. Bodin R, Peycru T, Schwartz A, Jarry J, Pommier N, Durand-Dastes F. Tubulovillous adenoma of the appendix: a case report and review of the literature. Gastroenterol Clin Biol. 2010 Nov;34(11):633-5. doi: 10.1016/j.gcb.2010.07.006. Epub 2010 Aug 23.

6. Koizumi N, Murayama Y, Kuriu Y, Nakanishi M, Okamoto K, Kokuba Y, Otsuji E.
Case Rep Gastroenterol. Incidentally Discovered Adenocarcinoma in situ of the Appendix in a Young Woman. 2012 Sep;6(3):726-33. doi: 10.1159/000345805. Epub 2012 Sep 22.
7. Ben-Nun A, Soudack M, Barzilai A.Carcinoma of the appendix--rare but important.1996 Jul;131(1-2):22-3, 70.
8. Jørgensen A, Siemssen OJ.Primary colon-type adenocarcinoma of the appendix. Ann Chir Gynaecol. 1983;72(1):40-2.
9. Rossi G, Bertolini F, Sartori G, Bigiani N, Cavazza A, Foroni M, Valli R, Rindi G, De Gaetani C, Luppi G. Primary mixed adenocarcinoma and small cell carcinoma of the appendix: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of a hitherto unreported tumor. Am J Surg Pathol. 2004 Sep;28(9):1233-9.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

С677Т ПОЛИМОРФИЗМА В MTHFR, СВЪРЗАН С НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ И ЕЛИМИНИРАНЕТО НА МЕТОТРЕКСАТА ПРИ ЛИМФОМИ, ПРЕДВАРИТЕЛНИ РЕЗУЛТАТИ

Х. Иванов[1,2], А. Линев[1,2], И. Желязков[2], Е. Белева[1,3], Ж. Грудева-Попова[3], В. Стоянова[1,2]
1. Катедра Педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет Пловдив
2. Отделение по медицинска генетика, УМБАЛ „Св. Георги” Пловдив
3. Катедра „Медицинска онкология“, Медицински университет Пловдив

C677T POLYMORPHISM IN MTHFR ASSOCIATED WITH SIDE EFFECTS AND ELIMINATION OF METHOTREXATE IN LYMPHOMAS, PRELIMINARY RESULTS

H. Ivanov[1,2], A. Linev[1,2], I. Zhelyazkov[2], E. Beleva[13], Zh. Grudeva-Popova[3], V. Stoyanova[1,2]
1. Department of Pediatrics and Medical Genetics, Medical University Plovdiv
2. Department of Medical Genetics, University Hospital “St. George”Plovdiv
3. Department of Medical Oncology, Medical University Plovdiv

Abstract
Methotrexate is given at high doses in the treatment of malignant lymphomas. Hepatotoxicity and bone marrow suppression often limit the use of methotrexate. The purpose of this study is to determine whether there is an association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with hepatotoxicity and methotrexate elimination.
The results showed a significant association between the C677T polymorphism and the residual plasma concentration of methotrexate. Patients with genotype 677TT and 677CT showed significantly higher serum concentrations of methotrexate 24 hours after initiation of intravenous infusion compared with patients with the wild-type genotype.
The present results indicate that the genotyping of MTHFR may allow us to predict the need for additional leucovorine rescue and warrant further clinical trial of more patients.
Key words: MTHFR, methotrexate

Въведение
Метотрексатът - (2,4-диамино-N10-метилпропилглутаминова киселина) е структурен аналог на фолиевата киселина и е въведен в клиничната практика за първи път през 1950 г. Метотрексатът (MTX) във висока доза(над 1 g / m2), се използва за лечение на различни онкологични злокачествени заболявания, включително лимфоми(Abrey et al., 2003) Въпреки своята ефикасност при широк спектър от терапевтични показания, използването на MTX във висока доза е ограничено от риска от хепатотоксичност и потискане на костния мозък,

което изисква намаляване на дозата или отлагане на последващи курсове на лечение(Xu et al., 2014).

MTHFR играе ключова роля в метаболизма и хомеостазата на вътреклетъчния фолат (Hagleitner et al. 2014), а C677T полиморфизма в MTHFR корелира с намалената активност на MTHFR ензима, като по този начин допринася за ниско ниво на фолат(Hagleitner et al. 2014). Генетичната асоциация на MTHFR 677C> T полиморфизма с токсичността при лечение с високи дози меторексат е изследвана в няколко проучвания, но резултатите са противоречиви(Erculj et al. 2014;. Suthandiram et al. 2014; Boughrara et al. 2014). Целта на това проучване е да определи има ли асоциация C677T полиморфизма в MTHFR гена с хепатотоксичността и елиминирането на метотрексата.

Материали и методи

След подписване на информирано съгласие периферна венозна кръв се взе от 6 пациента със злокачествени заболявания(3 с ЦНС лимфом, 1 с Неходжкинов лимфом(НХЛ) мантелноклетъчен лимфом, 1 с хронична лимфоцитна левкемия и 1 с Остра лимфобластна левкемия). Геномна ДНК се изолира от кръвните проби с QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen) по инструкциите на производителя. Два полиморфизма C677T и A1298C в MTHFR гена са изследвани чрез алелна дискриминация използвайки Real Time PCR система CFX96 Dx на Biorad. При всички пациенти се измери ниво на метотрекст на 24$^{-ия}$ час.

Резултати

Резултатите са представени на таблица 1

Таблица 1. Резултати от изследваните пациенти

MTHFR статус	**Диагноза**	**Доза**	**Ниво на метотрексат**	**Страничи ефекти**
Хетерозиготен генотип CT за 677C>T(MTHFR); Хомозиготен генотип CC за1298A>C(MTHFR)	НХЛ мантелноклетъчен	Methotrexate 2360 mg	на 24ч – 0.335µmol/l	стабилни хематологични показатели+ левковориново приложение.
Нормален генотип	Хронична лимфоцитна левкемия	Methotrexate 2450 mg	на 24ч. - 0.16 µmol/l;	без усложнения в рамките на вътреболничния престой+ левковориново приложение
Хомозиготен генотип TT за 677C>T(MTHFR); Нормален генотип за 1298A>C(MTHFR)	ЦНС лимфом	Methotrexate 5000 mg	на 24ч 0.315 µmol/l,	Понесен без усложнения в рамките на вътреболничния престой+ левковориново приложение
Хомозиготен генотип TT за 677C>T(MTHFR); Нормален генотип за 1298A>C(MTHFR)	ЦНС лимфом	Metothrexate 5000 mg	на 24ч. - 9.16 µmol/l	без усложнения в рамките на вътреболничния престой+ левковориново приложение.
Хетерозиготен генотип за 677C>T(MTHFR) Хетерозиготен генотип за 1298A>C(MTHFR)	Остра лимфобластна левкемия	Methotrexate 2500 mg	на 24ч. - 0.615 µmol/l;	понесен без усложнения в рамките на вътреболничния престой+ левковориново приложение.

Хетерозиготен генотип за 677C>T (MTHFR) Нормален генотип за 1298A>C(MTHFR)	ЦНС лимфом	Methotrexate 7530mg	на 24ч. - 0.237 µmol/l;	Без изява на ранна не-хематологична токсичност + левковориново приложение .

Дискусия

MTHFR се намира в пресечната точка на пътищата за метилиране и синтез на ДНК. Той катализира редукцията на 5,10-метилентетрахидрофолат до 5-метилтетрахидрофолат, субстратът за превръщане на хомеоцистеин в метионин. След това метионинът се превръща в универсален метилов донор, S-аденозилметионин, който се използва за метилиране на ДНК и протеини. 5,10-метилентетрахидрофолат е субстрат и за de novo пуринов синтез. Като се има предвид ролята на MTHFR в синтеза на ДНК, той е част от пътищата, повлиявани от няколко химиотерапевтични антинеопластични и антиревматични лекарства, като метотрексат и 5-флуороурацил, въпреки че те не действат директно върху MTHFR протеина. C677T полиморфизмът е точкова мутация в позиция 677 на MTHFR ген със заместването на цитозин с тимин. Тази точкова мутация причинява заместването на аланин с валин в ензима MTHFR (Rosenberg et al. 2002). Полиморфизмът C677T намалява активността на ензима, като при хомозиготни индивиди е 50-60% по-ниска при 37 ° C в сравнение с индивидите с CC вариант. (Kang et al. 1991).

От проведеното изследване се установи значителна асоциация между C677T полиморфизмът и остатъчната плазмена концентрация на метотрексата. Пациентите с генотип 677TT и 677CT показват значително по-висока серумна концентрация на метотрексат на 24$^{-ят}$ час след започване на интравенозната инфузия в сравнение с пациенти с див тип генотип. Нашите резултати са в съответствие със скорошно проучване при японски пациенти с остра лимфобластна левкемия ALL което показва, че C677T полиморфизмът може да повлияе плазмената концентрация на MTX. Пациентите с генотип 677TT имат значително по-висока серумна концентрация на MTX на 24$^{-ия}$ и 48$^{-ия}$ часа след започване на интравенозна инфузия в сравнение с пациенти с други генотипове (Imanishi et al. . 2007.) Не се установи асоциация между полиморфизма и странични ефекти от терапията.

Заключение

Настоящите резултати показват, че генотипизирането на MTHFR може да ни позволи да прогнозираме необходимостта от допълнително левковориново приложение и са основание за по-нататъшно клинично изследване на по-голям брой пациенти.

Изследването е финансирано по **Проект № BG05M2OP001-1.002-0005-C 01**, Център за компетентност „Персонализирана иновативна медицина (ПЕРИМЕД)“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“ 2014-2020, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейския фонд за регионално развитие.

Литература:

1. Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stemcell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. J Clin Oncol. 2003;21:4151–4156.
2. Xu WQ, Zhang LY, Chen XY, et al. Serum creatinine and creatinine clearance for predicting plasma methotrexate concentrations after high-dose methotrexate chemotherapy for the treatment for childhood lymphoblastic malignancies. Cancer Chemother Pharmacol. 2014;73:79–86.

3. Hagleitner MM, Coenen MJH, Aplenc R, et al. The role of the MTHFR 677C>T polymorphism in methotrexate-induced liver toxicity: a meta-analysis in patients with cancer. Pharmacogenomics J. 2014;14:115–119
4. Erculj N, Kotnik BF, Debeljak M, Jazbec J, Dolzan V. The influence of folate pathway polymorphisms on high-dose methotrexate-related toxicity and survival in children with non-Hodgkin malignant lymphoma. Radiol Oncol. 2014;48:289–292.
5. Suthandiram S, Gan GG, Zain SM, et al. Effect of polymorphisms within methotrexate pathway genes on methotrexate toxicity and plasma levels in adults with hematological malignancies. Pharmacogenomics. 2014;15:1479–1494.
6. BoughraraW, Aberkane M, Fodil M, et al. Impact of MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131 and ABCB1 rs1045642 polymorphisms with increased susceptibility of rheumatoid arthritis in the West Algerian population: a case-control study. Acta Reumatol Port. 2014;
7. Rosenberg N, Murata M, Ikeda Y, Opare-Sem O, Zivelin A, Geffen E, Seligsohn U. The frequent 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans. Am J Hum Genet. 2002 Mar;70(3):758-62
8. Kang SS, Wong PW, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. Am J Hum Genet. 1991 Mar;48(3):536-45.
9. Imanishi H, Okamura N, Yagi M, Noro Y, Moriya Y, Nakamura T, Hayakawa A, Takeshima Y, Sakaeda T, Matsuo M, Okumura K. Genetic polymorphisms associated with adverse events and elimination of methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma. J Hum Genet. 2007;52(2):166-71.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

СУПЕРОКСИДНА ДИСМУТАЗА ПРИ ЖЕНИ С МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ

Десислава Арабаджийска, Дора Терзиева
Катедра по клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет, Медицински Университет – Пловдив

SUPEROXIDE DISMUTASE IN WOMEN WITH METABILIC SYNDROME

Desislava Arabadzhiyska, Dora Terzieva
Department of Clinical laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University, Plovdiv, Bulgatia

Abstract: Superoxide dismutase (SOD) is an important endogenous antioxidant enzyme that acts as a component of first line defense system against reactive oxygen species (ROS). It catalyzes the dismutation of superoxide anion to hydrogen peroxide and molecular oxygen, consequently rendering the potentially harmful superoxide anion less hazardous. The aim of our study is to evaluate changes in serum SOD in women with metabolic syndrome (MetS). We have investigated 52 women divided into two groups: with MetS (n = 26) and clinically healthy women (n = 26). Serum SOD was determined with ELISA kit (Bio Vendor, Czech Republic). Serum concentrations of SOD were significantly lower in women with MetS compared with healthy controls (15.38 ± 3.89 ng/ml vs 38.95 ± 45.32 ng/ml, t = 1.983, P < 0.05), It is believed that serum SOD could be a helpful biomarker in assessment of oxidative stress in women with MetS.
Key words: superoxide dismutase, oxidative stress, metabolic syndrome

Въведение: Реактивните кислородни видове (ROS) са частично редуцирани реактивни форми на кислорода. Те включват супероксиден анион ($\bullet O_2^-$), водороден пероксид (H_2O_2), хидроксилен радикал (OH^-), пероксинитрит ($ONOO^-$) и хипохлорен радикал и се образуват във всички аеробни клетки (Sies, 1997). ROS се увеличават по време на оксидативен стрес и възпаление и причиняват увреждане на всички биомолекули. Оксидативният стрес е процес, при който естественият баланс между прооксидантите и антиоксидантите е изместен към страната на окислението, което предизвиква биологично увреждане. Той води до окислителни процеси в организма, които допринасят за развитието на редица взаимносвързани рискови фактори като хипергликемия, дислипидемия, хиперинсулинемия, инсулинова резистентност и др.

Супероксидната дисмутаза (SOD) е важен ендогенен антиоксидантен ензим, който е компонент на защитната система срещу ROS. Тя катализира дисмутацията на $\bullet O_2^-$ до H_2O_2 и молекулен кислород и прави потенциално вредния $\bullet O_2^-$ по-малко опасен (Batinic-Haberle, 2015). SOD е металоензим, който в зависимост от кофактора бива: Mn-SOD изоензим – в митохондриите, Cu/Zn-SOD изоензим – предимно в цитозола. Извънклетъчно секретираната гликопротеинова изоформа на Cu/Zn-SOD (EC-SOD) се свързва с протеогликани в съдовата стена и се смята, че предпазва от вредното действие на O_2 и $ONOO^-$.

Метаболитният синдром (MetS) е важен социален проблем със сложна и комплексна патогенеза, която все още не е напълно изяснена (Suriyaprom, 2019)

Цел: Да се определи серумната концентрация на Cu/Zn-SOD при жени с MetS и да се сравни с тази на контролна група от клинично здрави жени.

Материали и методи: В проучването са включени 52 жени, като 26 от тях са с MetS, а 26 са клинично здрави жени.

Диагнозата MetS е поставена според критериите на Международната диабетна федерация (IDF) (2005) и AHA/NHLBI критериите от 2009 год. (Alberti KG, 2009) (табл. 1).

Таблица 1. Съвременен консенсус за диагноза на метаболитен синдром

Централно затлъстяване: обиколка на талията ≥ 94 см за мъже; ≥ 80 см за жени от европеидната раса и специфични стойности при други етнически групи в Китай, Япония и Южна Азия
в съчетание с 2 от следните нарушения: • Повишени триглицериди: ≥ 1.7 mmol/l • Понижен HDL-холестерол: < 1.04 mmol/l за мъже и < 1.29 mmol/l за жени или специфично лечение • Повишено артериално налягане: ≥ 130 ммHg или лечение на вече диагностицирана хипертония • Повишена плазмена глюкоза на гладно: ≥ 5.6 mmol/l или диагностициран диабет тип 2 /НГТ

Концентрацията на Cu/Zn-SOD е определена в серум с ELISA метод на базата на сандвичев имуноанализ с две антитела (тест набор на фирмата Bio Vendor, Czech Republic). Методът е с линейност (recovery %) 89 – 108%, невъзпроизводимост в серия CV ≤ 5.1% и невъзпроизводимост във време CV ≤ 5.8%. Концентрациите на SOD са измерени с мултипараметров филтров фотометър “Sirio S microplate reader”, SEAC, Italy.

На всички жени са изследвани глюкоза, общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, триглицериди (Konelab Prime 60i, Thermo Scientific, Finland.).

Статистическата обработка на данните е извършена с вариационен анализ и t-тест на Student-Fisher. Данните са представени като средна стойност ± стандартно отклонение (mean ± SD). Разликите са статистически значими при $P < 0.05$.

Резултати: В проучването са включени 52 жени, разпределени в две групи: жени с MetS на възраст от 22 до 39 год. и клинично здрави жени на възраст от 21 до 40 год. Средната възраст на жените от двете групи не се различава статистически значимо (29.16 ± 4.92 год. vs 30.34 ± 5.76 год., t= 0.71; P = 0.483). Двете групи от проучването се различават статистически значимо по обиколката на талията, която при жените с MetS е 125.25 ± 22.86 cm, а при контролната група е 76.00 ± 1.69 cm (t = 11.02, P = 0.0001).

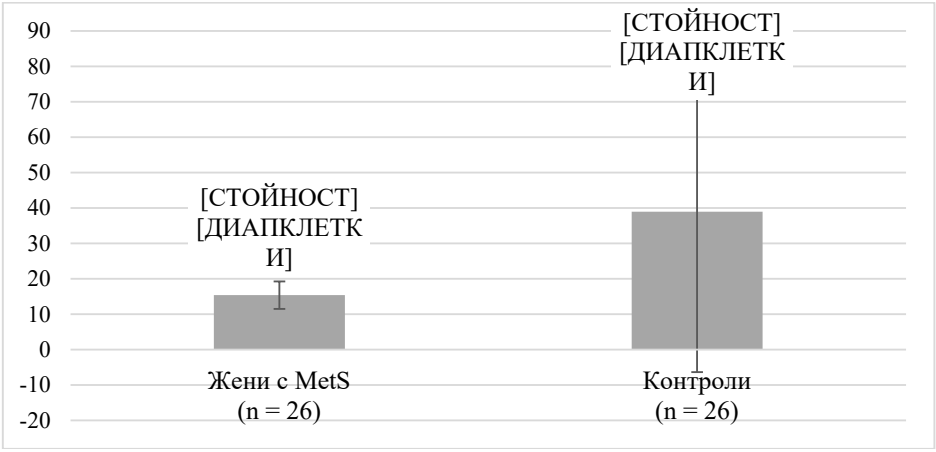
Метаболитните показатели на изследваните групи са представени на табл. 2. Жените с MetS имат сигнификантно по-висока глюкоза на гладно и по-нисък HDL-холестерол в сравнение с тези на контролната група.

Таблица 2. Метаболитни показатели на жените с MetS и на здравите контроли

Показател	Жени с MetS (n=26)	Контролна група (n=26)	t	P
Общ холестерол (mmol/l)	4.34 ± 0.69	4.47 ± 0.75	0.64	0.524
HDL-холестерол (mmol/l)	1.31 ± 0.27	1.68 ± 0.40	4.00	0.001**
LDL-холестерол (mmol/l)	2.73 ± 0.62	2.46 ± 0.68	1.56	0.124
Триглицериди (mmol/l)	0.71 ± 0.24	0.70 ± 0.23	0.19	0.845
Глюкоза (mmol/l)	5.74 ± 0.33	4.96 ± 0.43	6.53	0.001**

*Статистическа значимост при $P < 0.05$; **Статистическа значимост при $P < 0.01$

Според получените от нас данни, серумната концентрация на Cu/Zn-SOD е сигнификантно по-ниска при жените с MetS в сравнение със здравите контроли (15.38 ± 3.89 ng/ml vs 38.95 ± 45.32 ng/ml, t = 1.983, P < 0.05), (фиг. 1).



Фигура 1. Серумна концентрация на SOD при жени с MetS и при здрави контроли

Обсъждане: В патогенезата на MetS участват инсулиновата резистентност, хроничното нискостепенно възпаление, ендотелната дисфункция и оксидативния стрес (Vávrová, 2018). В настоящото проучване изследваме SOD, която има пряко участие в обезвреждането на ROS.

Данните от нашето проучване показват сигнификантно по-ниска серумна концентрация на SOD при жените с MetS в сравнение с тази на съответна по възраст контролна група от здрави жени (P < 0.05).

В научната литература данните за промените на SOD при пациенти с MetS не са еднозначни. Затруднение при интерпретацията на резултатите от различните проучвания, посветени на промените на SOD при MetS, създават различният брой участници в проучванията, нехомогенният състав на проучваните групи по пол и възраст и др. Например има данни за по-висока активност на еритроцитната Cu/Zn-SOD при пациенти с MetS (n = 40) в сравнение с контролна група без MetS, но в проучването са включени мъже и жени на възраст около 58 год. (Vávrová, 2018). В друго проучване са изследвани общо 200 пациенти (96 мъже и 104 жени) на средна възраст 33.6 ± 13.6 год. (Sabir, 2016). В това проучване е съобщена сигнификантно по-ниска активност на SOD при лицата с MetS (n = 54) в сравнение с тези без MetS (n = 146). В проучване на Suriyaprom и сътр. е определена активността на еритроцитната SOD при 124 пациенти с MetS (56 мъже и 68 жени) и тя е сравнена с тази на 176 лица без MetS (77 мъже и 99 жени). Установена е по-ниска активност на SOD при лицата с MetS (Suriyaprom, 2019).

Заключение: Според данните от нашето проучване жените с метаболитен синдром имат по-ниска серумна концентрация на супероксидната дисмутаза, което показва нарушен баланс между прооксидантите и антиоксидантите и подкрепя наличието на оксидативен стрес при тези жени.

Литература:

1. Alberti K., R. Eckel, S. Grundy, P. Zimmet, J. Cleeman, K. Donato, J. Fruchart, W. James, C. Loria, S. Smith, 2009. Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement of the IDF

Task Force on Epidemiology and Prevention; NHLBI, AHA, WHF, International Atherosclerosis Society and International Association for Study of Obesity. Circulation 2009; 120: 1640-5.
2. Batinic-Haberle I., A. Tovmasyan, I. Spasojevic, 2015. An educational overview of the chemistry, biochemistry and therapeutic aspects of Mn porphyrins – From superoxide dismutation to H_2O_2-driven pathways. Redox Biology 2015, (5): 43–65.
3. Sabir A., L. Bilbis, Y. Saidu, A. Jimoh, S. Iwuala, S. Isezuo, A. Kaoje, S. Abubakar, 2016. Oxidative stress among subjects with metabolic syndrome in Sokoto, North-Western Nigeria. Nigerian Journal of Clinical Practice, Jan-Feb 2016, 19 (1): 128-132.
4. Sies H., 1997. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants, Exp. Physiol. 1997; 82: 291–295.
5. Suriyaprom K., S. Kaewprasert, P. Putpadungwipon, P. Namjuntra, S. Klongthalay, 2019. Association of antioxidant status and inflammatory markers with metabolic syndrome in Thais. Journal of Health, Population and Nutrition, 2019, 38:1.
6. Vávrová L., J. Kodydková, M. Zeman, M. Dušejovská, J. Macášek, B. Staňková, E. Tvrzická, A. Žák, 2013. Altered activities of antioxidant enzymes in patients with metabolic syndrome. Obes Facts 2013, (6): 39–47.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

КОНТАКТЕН АЛЕРГИЧЕН ДЕРМАТИТ, АНГИОНЕВРОТИЧЕН ОТОК И МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГИЯ ПРИ ПРОФЕСИОНАЛНО ЕКСПОНИРАНА НА МАТЕРИАЛИ ОТ ВОЕННОПРОМИШЛЕНИЯ КОМПЛЕКС ПАЦИЕНТКА – РЯДЪК КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Светлан Дерменджиев

Медицински Университет – Пловдив
Медицински факултет
Секция по професионални заболявания и токсикология
Втора катедра по вътрешни болести

Резюме :
Използваните във военното производство материали се отличават с изключително разнообразие по отношение физико-химичния си състав и свойства – метали, синтетични полимери и пластмаси, органични разтворители, бои, лепила и др. Те могат да бъдат източник на риск за здравето както в условията на остра, така и при продължителна, най-често професионална експозиция върху човешкия организъм. За редица суровини и материали е доказан токсичен, метаболитен, генотоксичен, репродуктивен, сенсибилизиращ, канцерогенен ефект.
Редица материали, особено металите и техните съединения, са в състояние да отключат имуноалергични заболявания като например контактен алергичен дерматит, който се развива по IV тип алергични реакции от класификацията на Coombs и Gell. Експозицията на някои синтетични полимери като изоцианатите, например, е в състояние да предизвика бронхиална астма по смесен тип, а така също контактен дерматит, алергичен ринит и други имуноалергични болести.
Понякога, както и в случая описан от нас, се натъкваме на някои изключително редки феномени на съчетание на различни по своята етиология, патогенеза и клинична изява имуноалергични реакции, които тепърва подлежат на изучаване и обяснение.
Ключови думи :
Контактен алергичен дерматит, ангионевротичен оток, медикаментозна алергия, професионално заболяване, материали от военнопромишления комплекс

Contact allergic dermatitis, angioneurotic edema and drug allergy in a patient occupationally exposed to materials from the military-industrial complex – a rare clinical case

Svetlan Dermendzhiev

Medical University of Plovdiv
Medical Faculty
Section of Occupational Diseases and Toxicology
Second Department of Internal Medicine

Address for correspondence:svetlan_d@yahoo.com

Summary:

The materials used in military production are extremely diverse in terms of their physicochemical composition and properties - metals, synthetic polymers and plastics, organic solvents, paints, adhesives and others. They can be a source of health risk in both acute and prolonged occupational exposures to the human body. It has been proven that a number of raw materials used in the military production have toxic, metabolic, genotoxic, reproductive, sensitizing, carcinogenic effects.
Some materials, especially metals and their compounds are able to unlock immunoallergic diseases such as contact allergic dermatitis, which develops according to type IV allergic reactions from the Coombs and Gell classification. Exposure to some synthetic polymers such as, for instance, isocyanates is able to unlock mixed-type bronchial asthma, as well as contact dermatitis, allergic rhinitis and other immunoallergic diseases.
Sometimes, as in the case described by us, we encounter some extremely rare phenomena of a combination of immunoallergic reactions different in their etiology, pathogenesis and clinical manifestation that are still to be studied and explained.

Keywords:
Contact allergic dermatitis, angioneurotic edema, drug allergy, occupational disease, materials from the military-industrial complex

Въведение

Съгласно действащата у нас нормативна уредба професионалната болест се дефинира като настъпила изключително или предимно под въздействието на вредните фактори на работната среда или на трудовия процес върху организма и е включена в списъка на професионалните болести (1-3). Контактният алергичен дерматит е най-често срещаното в практиката кожно заболяване с професионална етиология (1).То се определя като възникнало в контакт със субстанции от околната среда , които предизвикват алергично възпаление на епидермиса и дермата, клинично проявяващо се с еритемо-папуло-везикулозен обрив, съпътстван от сърбеж (4,6). Най-често ангиоедемът се дефинира като внезапно появил се ясно изразен оток на подлежащата дерма и хиподерма, по-често съпътстван от усещане за болка, отколкото сърбеж, склонност към често въвличане на лигавицата и тенденция към по-бавно обратно развитие в сравнение с уртикарията (4-6).
Ангиоедемът се характеризира със следните признаци:

- внезапен, ясно изразен оток на подлежащата дерма и хиподерма, понякога по-скоро болезнен, отколкото сърбящ
- често въвличане на лигавицата
- по-бавно обратно развитие (до 72 часа), в сравнение с уртиките

За разлика от уртикарията, ангиоедемът обхваща дълбоките дермални и субдермални слоеве, засяга предимно клепачите, устните и гениталиите и сърбежът е по-слабо изразен. Етиологията, патогенезата, клиничните прояви и диагностично-терапевтични алгоритми, включително на наследствения ангиоедем (НАЕ) като рядко срещана и специфична форма на заболяването, са проучвани и коментирани в редица публикации и консенсуси (8,11,14-32).

Материал и методи

Източник на информация е медицинската документация на пациентката съдържаща епикризи, резултати от стационарно и амбулаторно осъществени параклинични изследвания, тестове, проби, както и консултации от специалисти- алерголог, дерматолог. Епикутанното тестуване е извършено със серия от алергени по утвърдена от European Environmental and Contact Dermatitis Research Group методика, към която са добавени материали с които пациентката е била в професионален контакт (33).

Кожно-алергичните проби са извършени с панел от растителни и животински алергени предоставен от фирмата Stallergens. Тестуванията с алергени са извършени на „чист фон" и в отсъствие на известните за изследването противопоказания. Част от осъщедствените диагностични процедури са извършени при пролежаването на пациентката в стационара съобразно действащите през съответната година изисквания на националния рамков договор за изпълнение на съответната клинична пътека по договор с РЗОК.

Представяне на случая

Жена на 66г., неколкократно амбулаторно и стационарно диагностицирана, лекувана и проследявана в отделението.

Професионален маршрут

Общ трудов стаж 41г. в завод за производство на изделия за военнопромишления комплекс. От 2012 г. е пенсионер. Документиран по време на трудовия стаж професионален контакт със следните материали : полиетиленгликол, тринитротолуол, хексоген, спирт, ацетон, бутилацетат, полиетилен-полиамин, маслено зелен карбамиден лак, „ шел" лак 40% , черна нигрозинова боя, диоктилфталат, ПП-1 пудра, В 1-2 (лепило), барут нитроглицеринов графитен, бензин.

Обща и целенасочена алергологична и професионална анамнеза

Дебют на алергичните симптоми през 2002г., когато получава екзантем на мястото на контактните с изброените по-горе вещества части от тялото, предимно по ръцете, придружени от парене, сърбеж и зачервяване. Понякога обривът обхваща лицето и шията, придружава се от оток по меките тъкани, най-често по клепачите и устните. След приключване на работната смяна и през почивните дни, интензивността на симптомите намалява, а по време на работа се усилва.

През последните 2-3 години екзантемът е постоянен, и въпреки провежданите терапевтични курсове често екзацербира, обхващайки все по-обширни зони до и извън контактните.

Към медицинската документация на болната е приложено експертно решение на специализирана трудово-експертна лекарска комисия по професионални заболявания от 2009г. с призната професионална етиология на заболяването дерматитис алергика.

Документирана медикаментозна алергия с регистрирани системни алергични реакции, клинично изявили се с уртикария и ангиоедем след употреба на антибиотици от групите на пеницилина, туберкулостатици и нестероидни противовъзпалителни средства от групата на диклофенак.

Осъществените през 2011г. кожно-алергични тестове с набор от анестетици, аналгетици, антибиотици и невро-мускулни блокери обективизират положителна реакция към тиопентал, нивалин, калипсол, амоксиклав, диазепам.

Общ физикален, алергологичен и дерматологичен статус

(снет при пролежаване на пациентката в отделението през 2012г.)

В задоволително общо състояние. Ясно съзнание. Адекватна. Афебрилна. Бяла кожа. Бледо-розови видими лигавици. Умерено изразен ангиоедем по меките тъкани на лицето (клепачи

и устни). Макуло-папулозен обрив по дланите и пръстите, придружен от умерено изразен еритем и сърбеж. Екзематозни участъци по кожата на ръцете с червеникави папули, суха, лъскава, на места люща се кожа. Фисури и рагади между пръстите.
ДС : Симетрични гръдни половини. Ясен перкуторен тон. Двустранно леко отслабено в белодробните основи везикуларно дишане, без хрипова находка.
Сърдечно-съдова система : Ритмична сърдечна дейност, нормофреквентна. Глуховати сърдечни тонове. RR :150 - 140/100 – 90 mmHg. Succusio renalis двустранно (-) отр. Корем – мек и неболезнен на палпация. Черен дроб – на ребрена дъга. Слезка - не се опипва. Липсват отоци от застоен тип по долните крайници.
Осъществените и представени в таблици 1 и 2 хематологични, биохимични и имунологични изследвания не показват отклонения от референтните стойности за съответните показатели. Към медицинската документация на пациентката е приложено амбулаторно осъществено на 04.03.2009г. епикутанно тестуване с материали с които пациентката е в ежедневен професионален контакт. С Patch теста се обективизира пол. (+ +) реакция към polyethylene glycol, ацетон, маслено зелен емайл лак и хексоген А IX – 1, и слабо положителна (+) реакция към полиетилен полиамин, черна нигрозинова боя, бензин и тринитротолуол.
На таблица 3 са представени резултатите от осъществения през 2018г.patch тест с Европейска стандартна серия за епикутанно тестуване към която са добавени 3 от материалите, с които пациентката е работила. Всички отчетени проби са отрицателни.

Таблица 1.
Хематологични и биохимични изследвания

Hematology	Differential blood count	Biochemistry
HGB - 141 g/l	Neut. – 58.9%	gluc – 5.1 mmol/l
RBC – 5.08 T/l	Lymph. – 30.9%	t.prot – 77.0 g/l
HCT – 0.430	Eos. – 1.1 %	alb – 47.0 g/l
MCH – 27.7 pg	Mono – 4.5%	urea – 5.5 mmol/l
MCV – 84.8 fl	Baso – 0.6%	crea – 72 mkmol/l
WBC – 6.64 G/l		t.bill – 12.1 mkmol/l
MCHC – 364.0 g/l		AST – 19.0 U/l
PLT – 287 G/l		ALT – 13.0 U/l
ESR – 12 mm/h		AP – 82 U/l

Таблица 2.
Имунологични изследвания

Test	Method	Result	Reference value
Tot. IgE	ELISA	92.96 IU/ml	0 - 100 IU/ml
C 3	nephelometry	1.40 g/l	0,9 – 1,8 g/l
C 4	nephelometry	0.19 g/l	0,1 – 0,4 g/l
C 1 esterase inhibitor (Ag)	RID	26.2 mg/dl	Серум 21.0-39.0 Плазма 18.0-32.0
C1 esterase inhibitor(func)		110%	70 – 130%

Таблица 3.
Епикутанен тест с Европейска стандартна серия за епикутанно тестуване
(European Environmental and Contact Dermatitis Research Group)

№	*Алерген*	*24-ти час* +/++/+++/++++	*48-ми час* +/++/+++/++++
1	Potassium dichromate	-	-
2	4-phenylenediamine base (PPD)	-	-
3	Thiuram mix	-	-
4	Neomycin sulfate	-	-
5	Cobalt (‖) chloride hexahydrate	-	-
6	Benzocaine	-	-
7	Nickelsulfate heexahudrate	-	-
8	Clioquinol	-	-
9	Colophony	-	-
10	Paraben mix	-	-
11	N-lsopropyl-N-phenyl-3-phenylenediamine (IPPD)	-	-
12	Lanolin Alcohol	-	-
13	Mercapto mix	-	-
14	Epoxy resin	-	-
15	Balsam Peru	-	-
16	4-tert-Butylphenolformaldehyde resin	-	-
17	2-Mercaptobenzothiazole (MBT)	-	-
18	Formaldehyde	-	-
19	Fragrance mix I	-	-
20	Sesquiterpene lactone mix	-	-
21	Qua ternium 15	-	-
22	2-methoxy-6-n-pentyl-4-benzoquinone (Primin)	-	-
23	5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one (Kathon CG)	-	-
24	Budesonide	-	-
25	Tixocortol-21-pivalate	-	-
26	Methyldibromoglutaronitrile	-	-
27	Fragrance mix ‖	-	-
28	Lyral (alfa-hexyl cinnamal)	-	-
29	Polyethylene glycol	**-**	**-**
30	Тринитротолуол	**-**	**-**
31	Маслено зелен емайл лак	**-**	**-**

Прилаганото амбулаторно и стационарно лечение включва терапевтични курсове със системни и локални глюкокортикостероиди в комбинация с Н1- и Н2-блокери в продължение на 5 до 7 дни, след които е отчетен много добър, но краткотраен терапевтичен ефект.

Заключение

На основание данните от общата и целенасочена алергологична и професионална анамнеза, професионалния маршрут, клиничната картина проследена в динамика, резултатите от осъществените амбулаторно и стационарно параклинични, вкл. имуноалергични изследвания, тестове, проби, и представената медицинска документация приемаме диагнозата алергичен контактен дерматит с професионална етиология, хроничен стадий, чести екзацербации, съпътстван от епизоди с ангиоедем, и медикаментозна алергия.

Обсъждане

Контактният алергичен дерматит, ангионевротичният оток, вкл. НАЕ, и медикаментозната алергия, са добре дефинирани заболявания в имунопатологията и алергологията. Кожно-лигавичният токсоалергичен синдром може да се отключи от редица фактори, сред които медикаменти и материали от работната среда (1,4-6,7,9-13). Подобни случаи, вкл. на професионално експонирани на материали от военната индустрия лица са описани и от нас, но независимо от това, тази патология продължава да вълнува учените и да търси своето обяснение по ред причини. Една от тях е възможността за съчетание между тези заболявания у едно и също лице. Друг проблем, който следва да се обясни е ролята на факторите от работната среда за отключване на някои от тези реакции. Контактният тип сенсибилизация, предизвикан от полиетиленгликол и козметични препарати, с развитие на дерматит и ангиоедем, е докладван в някои публикации (7,9,10). Известна е, също така, сенсибилизиращата роля на органичните разтворители, към които се отнасят използваните от пациентката по време на трудовия стаж лакове, бои и багрила (1). Тези вещества са в състояние да отключат редица имуноалергични болести. У нас професионалната им етиология се доказва по съответния регламент (1,2,3).

Независимо от обстоятелството, че съвременната алергология и имунология разполагат с консенсуси по отношение диагностично-терапевтичните алгоритми при установените заболявания, не са малко случаите при които етиологията и патогенетичните механизми се оказват сложни за разгадаване.

Понякога действието на един фактор се съчетава с друг, а нерядко се наблюдава припокриване от фактори и механизми, с което диагностиката и лечението на тези болести се затруднява.

Едновременната или последователна изява на контактен алергичен дерматит, ангионевротичен оток и медикаментозна алергия у един и същ пациент, обаче, е рядко срещан феномен в алергологичната практика. Вероятна причина за това е в сложното съчетание от IgE и не-IgE медиирани имуноалергични механизми. Още по-рядко срещана е професионалната етиология на контактния алергичен дерматит към описаната от нас комбинация на използвани от пациентката химикали и субстанции от военното производство. Към наличните при обследваното лице критерии за признаване професионалния характер на заболяването, произтичащи от професионалната характеристика и анамнеза, данните от динамичното клинично проследяване и резултатите от параклиничните изследвания, следва да се добави и отрицателният елиминационен тест. Отрицателните епикутанни тестове след преустановяване професионалния контакт с веществата към които пациентката е изявила сенсибилизация по време на трудовия и стаж подкрепя професионалната етиология на дерматита.

В заключение, считаме, че описаният от нас случай е уникален предвид :

√ Съчетанието от различни по клинична симптоматика системни алергични реакции у едно и също лице

√ Комбинацията от разнообразни етиологични фактори

√ Съчетанието на алергични с неалергични механизми в патогенезата на регистрираните имуноалергични болести

Изводи :

■ Използваните във военнопромишления комплекс химични вещества могат да бъдат причислени към отключващите имуноалергични заболявания фактори

■ Ангионевротичният оток, контактният дерматит и медикаментозната алергия могат да се изявят едновременно или последователно при едно и също лице

■ Въпреки утвърдените диагностично-терапевтични алгоритми, подходът за уточняване и лечението следва да бъдат персонализирани и съобразени с индивидуалните особености и професията на всеки пациент

Литература :

1. Професионални болести. Под редакцията на Венета Костова и Вера Петкова. Второ допълнено и преработено издание. Издателство РАЛ – Колобър , София , 2007 (105 – 111)
2. Министерство на труда и социалната политика. Списък на професионалните болести - ПМС № 175/16.07.2008 г (обн., ДВ, бр. 66 от 25.07.2008г.).<https://www.ciela.net/svobodna-zona-darjaven-vestnik/document/-1086045182/issue/793 > (ползван 15.10.2019)
3.Наредба за реда за съобщаване, регистриране, потвърждаване, обжалване и отчитане на професионалните болести. Приета с ПМС № 168 от 11.07.2008 г., обн., ДВ, бр. 65 от 22.07.2008 г., в сила от 22.07.2008 г., изм., бр. 5 от 14.01.2011 г., в сила от 14.01.2011 г., бр. 23 от 14.03.2014 г., бр. 18 от 10.03.2015 г., в сила от 1.01.2015 г.
4. Алергични болести, принципи, диагноза и лечение.Под редакцията на В.Димитров,Медицинско издателство „АРСО“, София 2000 (72 - 80; 81 - 94;171 – 175)
5. Приложна алергология. Божко Божков. Изд. “ ВЕНЕЛ “ ООД. София , 1996 (132 – 141)
6. Клинична алергология. Под редакцията на проф. д-р Жени Милева. Първо издание. Изд. “ Знание “ ЕООД 2001 (339 – 343)
7. Antón Gironés M, Roan Roan J, de la Hoz B, Sánchez Cano M. Immediate allergic reactions by polyethylene glycol 4000: two cases. Allergol Immunopathol (Madr). 2008 Mar-Apr;36(2):110-2
8. Gooptu B, Lomas DA. Conformational pathology of the serpins: themes, variations, and therapeutic strategies. Annu Rev Biochem. 2009;78:147-76
9. Assal C, Watson PY. Angioedema as a hypersensitivity reaction to polyethylene glycol oral electrolyte solution. Gastrointest Endosc. 2006 Aug;64(2):294-5
10. Kind F, Scherer K, Bircher AJ. Allergic contact stomatitis to cinnamon in chewing gum mistaken as facial angioedema. Allergy. 2010 Feb;65(2):276-7
11. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2009 Jan;88(1):23-31
12. Incorvaia C, Frati F, Verna N, D'Alò S, Motolese A, Pucci S. Allergy and the skin. Clin Exp Immunol. 2008 Sep;153 Suppl 1:27-9
13. Beaudouin E, Carolus S, Flabbee J, Renaudin JM, Morisset M, Kanny G, Moneret-Vautrin DA. Allergies in orthodontics. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2003 Nov;35(9):344-51
14. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, Reshef A, Zuraw B. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. Allergy. 2012;67:147–157
15. Cicardi M, Mannucci PM, Castelli R, Rumi MG, Agostoni A. Reduction in transmission of hepatitis C after the introduction of a heat-treatment step in the production of C1-inhibitor concentrate. Transfusion. 1995; 35:209–212
16. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated

C1 inhibitor concentrate. N Engl J Med. 1996;334: 1630–1634
17. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of longterm prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. J Allergy Clin Immunol. 1997;99:194–196
18. Goring HD, Bork K, Späth PJ, Bauer R, Ziemer A, Hintner H, Wüthrich B. Hereditary angioedema in the German-speaking region [in German]. Hautarzt. 1998;49:114–122
19. Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, Schwarz HP. A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema. Transfusion. 1998;38:540–549
20. Farkas H, Gyeney L, Gidófalvy E, Füst G, Varga L. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. J Oral Maxillofac Surg. 1999;57:404–408
21. Scheirey CD, Scholz FJ, Shortsleeve MJ, Katz DS. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced small-bowel angioedema: clinical and imaging findings in 20 patients. AJR Am J Roentgenol. Aug 2011;197(2):393-8
22. [Guideline] Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy. May 2014;69(5):602-16
23. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Adkinson Jr, NF. Middleton's Allergy: Principle and Practice. 7th ed. Mosby; 2009:1061-81
24. Nakamura S, Nagao A, Kishino M, Konishi H, Shiratori K. Education and Imaging. Gastrointestinal: angioedema of the small bowel. J Gastroenterol Hepatol. Jul 2008;23(7 Pt 1):1158
25. Raman SP, Lehnert BE, Pruthi S. Unusual radiographic appearance of drug-induced pharyngeal angioedema and differential considerations. AJNR Am J Neuroradiol. Jan 2009;30(1):77-8
26. Adhikari SP, Schneider JI. An unusual cause of abdominal pain and hypotension: angioedema of the bowel. J Emerg Med. Jan 2009;36(1):23-5
27. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, Mirakian R, Walker SM, Huber PA, Nasser SM, British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI): BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy 2007, 37:631-650
28. Zingale LC, Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M: Acquired deficiency of the inhibitor of the first complement component: presentation, diagnosis, course, and conventional management. Immunol Allergy Clin North Am 2006, 26:669-690
29. Byrd JB, Adam A, Brown NJ: Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. Immunol Allergy Clin North Am 2006, 26:725-37
30. Banerji A, Sheffer AL: The spectrum of chronic angioedema. Allergy Asthma Proc 2009, 30:11-6
31. Frigas E, Park M: Idiopathic recurrent angioedema. Immunol Allergy Clin North Am 2006, 26:739-51
32. Grattan, C., S. Powell, and F. Humphreys, Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. Br J Dermatol, 2001. 144(4): p. 708-14
33. Chemotechnique diagnostics. Patch test products & reference manual 2015, European Baseline Series S-1000,28-31

Адрес за кореспонденция: svetlan_d@yahoo.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

НЕКРОТИЗИРАЩА СИАЛОМЕТАПЛАЗИЯ ПРИ ПАЦИЕНТ С БУЛИМИЯ: КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Маргарита Хаджиева, Георги Томов, Мария Мутафчиева

Медицински Университет Пловдив, Факултет по Дентална Медицина
Катедра Пародонтология и Заболявания на Оралната Лигавица

NECROTISING SIALOMETAPLASIA IN PATIENT WITH BULIMIA: CASE REPORT

Margarita Hadzhieva, Georgi Tomov, Maria Mutafchieva

Medical University of Plovdiv, Faculty of Dental Medicine
Department of Periodontics and Diseases of the Oral Mucosa

Abstract

Necrotizing sialometaplasia is a benign, self-limiting, necrotic-inflammatory lesion, affecting minor salivary glands, mainly the mucoserous glands of the hard palate. It is thought to be the result of an ischemic event of the vasculature supplying the salivary gland lobules. Identified risk factors include: alcohol abuse, smoking, drugs, traumatic injuries, recent surgery, systemic diseases, bulimia and anorexia have been described. The clinical and histological similarity between this entity and a malignant lesion implies a risk of unnecessary mistreatment. Therefore, clinicians and pathologists should be aware of this lesion as to avoid errors in the diagnosis and treatment of this benign pathologic condition. Necrtotizing sialometaplasia is a rare oral complication in bulimia. Possible predisposing factors are chemical irritation resulting from chronic vomiting. There may be a combination of mechanical and chemical factors, such as the low pH of the gastric contents and the use of fingers to mechanically induce vomiting.

We report a rare case of palatal necrotizing sialometaplasia in woman with bulimia, accompanied by significant dental erosion of the maxillary teeth of the palatal surfaces owing to chronic self-induced vomiting.

Key words: necrotizing sialometaplasia; salivary glands; bulimia nervosa; eating disorders.

Въведение

Некротизиращата сиалометаплазия (НС) е доброкачествена, самоограничаваща се

некротична лезия, засягаща слюнчените жлези. За първи път е съобщена през 1973г. от Abrams et al, описана като реактивен некротизиращ възпалителен процес, който засяга малките слюнчени жлези на твърдото небце. В класификацията дадена от СЗО за туморите на слюнчените жлези, тя се отнася към подгрупата на тумороподобните лезии. НС е изключително рядко срещана лезия, като в световната литература са съобщени само около 200 случая (Krishna, 2011; Garcia, 2012; Montes, 2015). Най – често засяга малките слюнчени жлези на твърдото небце, последвано от тези на долната устна и големите слюнчени жлези. На второ място по честота е локализацията ѝ на линията между твърдото и мекото небце, като две трети от палатиналните лезии са едностранни, последвани от двустранните синхронни лезии. Може да обхване и местата където има жлезиста тъкан – носна кухина, буза, меко небце, ларинкс, трахея (Imai, 2013; Carlson, 2009; Rushinek, 2016). Демографски НС по – често се среща след 40-годишна възраст, при мъже, като едностранната ѝ локализация е по – честа от двустранната (Kumar, 2016). Въпреки че етиологията ѝ не е известна, като най – вероятна причина за възникването на лобуларната некроза на слюнчените жлези се приема развитието на исхемичен процес. Съобщава се за предразполагащи фактори като: съдово увреждане, травма от интубация, неадаптирана протеза, локална анестезия, инхалатори, местна лъчетерапия, директна травма от предмети или пръстите на ръцете с които се предизвиква повръщане, инфекциозни процеси на горните дихателни пътища, употреба на алкохол, цигари, кокаин (Solomon, 2007; Gilowski, 2014; Gatti, 2016). Некрозата протича в 4 морфологични стадия: некроза, улцерация, възстановяване и заздравяване. Диагнозата на НС е изключително затруднена поради клиничната и хистологичната ѝ прилика с плоскоклетъчния и мукоепидермоиден карцином (Janner, 2014; Cobanoglu, 2018; Alves, 2011). Представяме случай на НС на твърдото небце при пациент с булимия, при липсата на други предразполагащи фактори.

Клиничен случай

50 годишна жена Я. А. изпратена в катедра „Пародонтология и ЗОЛ“ постъпи с оплаквания за наличие на болезнена язва в областта на твърдото небце. Пациентката отчете двуседмична анамнеза на развитие на болезнена лезия, която е започнала като зачервяване на небцето, в последствие се е развил болезнен оток, който след време се е разкъсал и се е появила язвата. Храненето и преглъщането са затруднени и болезнени. От анамнезата не се установи история за употреба на алкохол, цигари, травми, проведени наскоро оперативни интервенции, както и инфекциозни или системни заболявания. В по – късен етап от прегледа, след по – обстоен разпит пациентката съобщи за склонност към преяждане, както и изграден навик за предизвикване на повръщане, чрез механичен натиск с пръста на ръката. При екстраоралния преглед не се установи общо неразположение, лимфаденопатия, наличие на лицев оток, както и увеличени паротидни жлези. При огледа се забеляза типичния за булимиците симптом на Ръсел, разположен по дорзалната част на пръста на ръката. При интраоралния преглед в устната кухина, се установиха ерозии, локализирани по палатиналните повърхности на горните фронтални зъби, както и назъбени инцизални ръбове. Обективно се установи болезнена, единична, едностранна язва с неправилна форма по палатиналната лигавица на твърдото небце, и диаметър 1-3мм. Ръбовете ѝ са надигнати над повърхността на околната лигавица. При палпация не се установи индурация. Дъното на язвата е покрито от плътни сивкаво-бели мембрани.

Проведено е симптоматично лечение с прилагане на тъканен адхезив – Solcoseryl и изплакване на устната кухина с антисептични препарати (хлорхексидин в ниска концентрация и без съдържание на алкохол), 2-3 пъти дневно. Тя е насочена и към

консултация с психолог. След първата седмица болката при хранене и преглъщане изчезна, като след шестата седмица лезията напълно регресира, без усложнения.

Фиг. 1 Преди лечение

Фиг. 2 Седмица след лечението

Дискусия

Некротизиращата сиалометаплазия е доброкачествен, самоограничаващ се, исхемично-некротичен процес, който може да обхване всяка една жлеза, локализирана в горния дял на храносмилателния тракт. Въпреки ,че точната етиология на НС не е напълно изяснена, се смята, че лезията е свързана с физико-химично или биологично увреждане на кръвоносните съдове, което причинява исхемични промени, водещи до лобуларен инфаркт на слюнчените ацини с некроза, възпаление, и развитие на метаплазия в слюнчените канали (Garcia, 2012). Възможните етиологични фактори могат да се класифицират като: предимно предразполагащи и предимно инициращи. Към първата група се отнасят васкулопатии, компроментиращи локалното кръвоснабдяване и/или дразнения, намаляващи защитните механизми на лигавицата. От друга страна травматизиращите фактори могат да имат физически, химичен или биологичен характер и също да предизвикат развитието на исхемичен процес. Инициращите фактори са най – често локални като: интубация, локална анестезия с вазоконстриктор, хирургични интервенции, неадаптирани протези, лъчетерапия, употреба на тютюн и кокаин и такива предизвикващи хронични повръщания и регургитации при хранителните разстройства (Janner, 2014; Garcia, 2012). Rye at al. съобщават че исхемията има по – голямо влияние в областта на задната част на твърдото небце, тъй като тя се кръвоснабдява само от клон на a. palatinus major, докато съседните области се снабдяват от множество съдове (Imai, 2013). При булимията в резултат на хроничното повръщане два фактора действат едновременно върху палатиналната лигавица. Единият е механичното дразнене от пръстите на ръката, с които се предизвиква повръщането, микротравмите и налягането от бързопреминаващата храна. Вторият е химичното дразнене от директното киселинно увреждане на стомашния сок върху палатиналната лигавица (Imai, 2013; Rushinek, 2016). Mignogna at al. смятат, че при

булимията честите регургитации на стомашните киселини допринасят за повишената секреция на слюнка от малките слючени жлези в палатиналната област, което води до увеличена продукция на секреторни гранули от ацинарните клетки с последващо развитие на хипертрофия. Това състояние също може да бъде предразполагащ фактор за създаването на локална исхемична област в малките слюнчени жлези в допълнение към механичното дразнение в тази зона при булимията (Rushinek, 2016). Повечето представени случаи на НС свързани с хранителни разстройства са при жени в млада възраст. Женския пол и младата възраст се противопоставят на получените демографски данни, според които некротизиращата сиалометаплазия принципно доминира при мъже – 65% от населението, и то в по – напреднала възраст (Janner, 2014).

Типичната клинична изява на тази лезия включва развитието на дълбока, болезнена язва на лигавицата, най – често на твърдото небце с ясно очертани граници, надигнати ръбове, с размери – 1-3,5 см., имаща бързо начало и бавно, прогресивно заздравяване. В някои случаи субакутните варианти могат да започнат като бързо нарастващ оток (Krishna, 2011; Montes, 2015). Хистологичните характеристики на НС показват връзка с нейната давност, а именно: при ранните лезии се наблюдава коагулационна некроза на ацините и плоскоклетъчна метаплазия на слюнчените канали, а при късните стадии – реактивна фиброза (Solomon, 2007; Garcia, 2012). Диференциалната ѝ диагноза включва голям диапазон от злокачествени, улцеративни и ерозивни лезии. Те се класифицират още като: травматични, инфекциозни и неопластични. Сред тях са и лезиите, свързани с големите афти на Сутон, некротизиращ сиалоаденит, мукоепидермоиден карцином, туберкулозни, сифилистични язви, лезии при гъбични инфекции, срещащи се при имунокомпроментирани пациенти (Janner, 2014; Imai, 2013; Montes, 2015). При липсваща история за налична травма или споменати разстройства на храненето, едностранно засягане, нетипична еволюция на язвата по време на следващите посещения, клинични белези на малигненост трябва да се извърши хистопатологичен анализ за поставяне на точна диагноза. В настоящия случай типичната еволюция на лезията – бързата поява на язвата и липсата на индурация по границите ѝ ни насочва към възпалително състояние, а не за инвазивен карцином. Некротичната дълбока язва, възникваща след възможна механична травма с последващо подуване на лигавицата е клинично съвместимо с НС. Липсата обща симптоматика у пациентката – умора, субфебрилна температура, кашлица я диференцират от туберкулозната язва. Това в съчетание с анамнезата, съобщенията за предизвиканите повръщания, установения симптом на Ръсел, както и ерозиите на твърдите зъбни тъкани с характерна форма, граници и локализация по палатиналните повърхности на горните фронтални зъби ни насочиха към доброкачествения характер на лезията, свързана с разстройство на храненето. Като ерозирания емайл е с равномерна повърхност, подобна на лъжица, със заоблени граници и назъбени режещи ръбове на фронталните зъби. При булимията честите регургитации на стомашни киселини химически увреждат оралната лигавица в съчетание с директните травматични фактори – наляганeто от хранителните частици и натиска от пръстите на ръцете, използвани за предизвикване на повръщанията са предразполагащи фактори за развитие на исхемичен процес на малките слюнчени жлези на твърдото небце и появата на некротизираща сиалометаплазия. Клинично и хистологично НС прилича на плоскоклетъчния и мукоепидермоидния карцином, затова диагностичния процес трябва да включва задълбочена история на пациента, отчитането на всички предразполагащи фактори, както и последващи регулярни посещения през кратки интервали от време с цел проследяване на лезията. При съмнителна диагноза за злокачествен процес е показана инцизионната биопсия. Клиницистите и патолозите трябва да умеят да я разпознават, за да

се избегнат грешки в диагностиката и лечението на тази доброкачествена лезия. След премахването на етиологичните фактори и провеждане на симптоматично лечение, некротизиращата сиалометаплазия оздравява напълно за период от 4-8 седмици (Cobanoglu, 2018; Garcia, 2012). Денталния лекар трябва да направи взаимовръзката между оралната изява и наличното системно разстройство и да проведе подходящо екипно лечение със съответния специалист.

Библиография:

Alves M., D. Kitakawa at al. Necrotizing sialometaplasia as a cause of a nonulcerated nodule in the hard palate: a case report Oliveira Alves et al. Journal of Medical Case Reports 2011, 5:406

Carlson D. Necrotizing Sialometaplasia A Practical Approach to the Diagnosis Arch Pathol Lab Med. 2009;133:692–698

Cobanoglu B., S. Arslan at al. A rare case of necrotizing sialometaplasia of palate treated with intralesional steroid injection, mucosa June 2018, Volume 1, Number 1, 24-27

Garcia N., D. Oliveira at al. Necrotizing Sialometaplasia of Palate: A Case Report, Hindawi Publishing Corporation, Volume 2012, Article ID 679325

Gatti A., E. Broccardo at al. Case Report Necrotizing Sialometaplasia of the Hard Palate in a Patient Treated with Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, Hindawi Publishing Corporation Volume 2016, Article ID 9545861

Gilowski L., R. Wiench at al. Necrotizing sialometaplasia of the palatal mucosa in patient with history of anorexia: Review and case report, American journal of otolaryngology 35 2014 400-401

Imai T., M. Michizawa, Necrotizing Sialometaplasia in a Patient With an Eating Disorder: Palatal Ulcer Accompanied by Dental Erosion Due to Binge-Purging, J Oral Maxillofac Surg 71, 2013

Janner S.,V.Suter, Bilateral necrotizing sialometaplasia of the hard palate in a patient with bulimia: A case report and review of the literature, Quintessence Int 2014; 45:431-437

Krishna S.,B.Ramnarayan, Necrotizing sialometaplasia of palate: a case report, Imaging Science in Dentistry 2011; 41 : 35-8

Kumar L.,A.Muthukrishnan at al, Necrotising sialometaplasia at multiple sites: a therapeutic challenge to oral physicians BMJ Case Rep 2016. doi:10.1136/bcr-2016-216621

Montes C. at al. Review of the literature on necrotizing sialometaplasia and case presentation Quintessence Int 2015; 46:67-72

Rushinek H, N.Keshet at al, Necrotizing sialometaplasia related to vomiting and silastic ring vertical gastroplasty, Quintessence Int 2016; 47:147-150

Solomon L. M. Merzianu at al. Necrotizing sialometaplasia associated with bulimia: case report and literature review Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103:e39-e42.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ЦЕНТРАЛНА РОГОВИЧНА ДЕБЕЛИНА ПРИ ПАЦИЕНТИ С РЕТИНОПАТИЯ НА НЕДОНОСЕНОТО

Силвия Крумова, Васил Маринов, Нели Сивкова, Десислава Колева-Георгиева
Катедра по очни болести, Медицински факултет, Медицински Университет – Пловдив, Университетска Очна Клиника, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД – Пловдив

CENTRAL CORNEAL THICKNESS IN PATIENTS WITH RETINOPATHY OF PREMATURITY

Silviya Krumova, Vasil Marinov, Nelly Sivkova Desislava Koleva-Georgieva
Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv; University Eye Clinic, University Hospital "St. George", Plovdiv

Abstract

Introduction: Retinopathy of prematurity (ROP) remains among the leading causes of irreversible but preventable childhood blindness worldwide. Retinopathy of prematurity belongs to the group of socially significant diseases due to the fact that the lack of adequate and timely detection and treatment of the disease leads to permanent blindness, disability of the individual and socio-economic consequences. More than 50.000 children worldwide have been blinded by ROP.
Purpose: To measure the central corneal thickness in patients with history of the retinopathy of prematurity using spectral optical coherence tomography.
Methods: In this cross-sectional prospective study we included 108 eyes (91 patients), aged 4 to 8 years. We divided the patients into two groups. The first group included patients with a history of ROP 35 eyes. The second group included 73 eyes of full term born infants. Central corneal thickness was measured using high-resolution spectral optical coherence tomography (SOCT Copernicus REVO).
Results: Group 1 consisted of 35 eyes, with a mean age of 6.06 ± 1.11 years, mean gestational age was 29.37 ± 2.07 weeks, and mean birth weight was 1338.29 ± 324.05 grams. The mean central corneal thickness was 556 ± 0.34 μm (485-611) μm. Group 2 consisted of 73 eyes, with a mean age 7.49 ± 0.8 years, mean gestational age of 38.59 ± 1.07 weeks, and mean birth weight 2564.21 ± 347.04 grams. The mean central corneal thickness was 551 ± 0.29 μm (492-620 μm). The patients in the first group were significantly more immature, i.e. with a lower birth weight and a correspondingly less gestational age. There was no significant difference in the mean central corneal thickness between the two groups *(p* = 0.406).
Conclusion: These are the first CCC data in patients with ROP in Bulgaria. Determination of CCC is essential for the diagnosis and monitoring of glaucoma in patients with ROP. A larger database of central corneal thickness should be established in the future in patients with retinopathy of the prematurity.

Keywords: biometry, central corneal thickness, optical coherence tomography, retinopathy of prematurity

Въведение: Ретинопатията на недоносеното (РН) е описана за първи път от T. Terry през 1942г., която той нарича „Ретролентална фиброплазия". С развитието на офталмологията и вникване в патогенезата на заболяването, постепенно понятието отстъпва на използваното и до днес – „Ретинопатия на недоносеното", употребено за първи път от Health през 1951г. РН е многофакторно, вазопролиферативно заболяване, което засяга недоносени и незрели деца, родени с ниско и екстремно ниско тегло, и е резултат от абнормна васкуларизация на незрялата ретина. Тя спада към групата на социално значимите заболявания, поради факта, че липсата на адекватно и своевременно откриване и лечение на заболяването, води до трайна зрителна слепота, инвалидизация на индивида и социално-икономически последици както за детето и неговото семейство, така и за обществото като цяло. Световната Здравна Организация и Международната Агенция за Превенция на Слепотата (IAPB-International Agency for the Prevention of Blindness), както и някои неправителствени организации създадоха интернационална програма Vision 2020 – the Right to Sight" ("Право на зрение"), като една от основните и задачи е борбата с детската слепота и в частност с ретинопатията на недоносеното. От изключителна важност за това заболяване се явява превенцията му, тъй като при разгърната клинична картина в по-крайните стадии на заболяването, зрителната функция остава трайно намалена, въпреки проведеното по правилата лечение.

През 2009 г. бе създадена Национална Стратегия за Скрининг и Лечение на РН в Република България, в която са отразени задължителните групи недоносени деца, които подлежат на скрининг (International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 2005) :

1. Всички недоносени деца, родени под 1500 гр. и/или под 32 г.с. (навършена).
2. Всички недоносени деца с тегло при раждането 2000 гр. и по-ниско при:
   - ✓ Апаратна вентилация
   - ✓ Вътречерепни кръвоизливи
   - ✓ Обменни кръвопреливания
   - ✓ Тежка интрапартална асфиксия
   - ✓ Сепсис
3. Недоносени деца извън горепосочените групи – по преценка на неонатолога

Ретинопатията на недоносеното е заболяване на незрелата ретина, а появата на болестта е обратно свързана с гестационната възраст. Колкото по-преждевременно е родено детето, толкова по-вероятно е да се развие ретинопатия на недоносеното. Според CRYO-ROP (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity) проучването, белези на РН присъстват в 66% от недоносените с тегло при раждането 1250гр. или по-малко и в 82% от тези с тегло при раждането или по-малко от 1000гр. (Elsas и колектив, 2011).

Оптичната кохерентна томография (ОСТ) е неинвазивен, безконтактен метод, който използва ниско-кохерентна интерферометрия за осъществяване на напречен срез на изображение с изключително висока резолюция. Поради възможността за визуализиране на ретинената микроструктура „in vivo" с морфологична характеристика, наричат още ОСТ „оптична биопсия".

Цел: Да се изследва централната роговична дебелина (ЦРД) при пациенти с ретинопатия на недоносеното.

Материал и методи: В изследването бяха включени 108 очи, на възраст от 4 до 8г. Изследването е извършено в съответствие с Декларацията от Хелзинки на Световната медицинска асоциация и е одобрено от Местната комисия по етика на Медицински университет Пловдив. Писмено информирано съгласие беше получено и от двамата родители. На всички деца беше извършен пълен офталмологичен преглед включващ:

изследване на зрителна острота, кератометрия, биомикроскопия, офталмоскопия и томометрия. Спектралният оптичен кохерентен томограф Copernicus REVO (Optopol Technology SA, Zawiercie, Poland) представлява комбиниран апарат, който позволява освен регистриране на ретинената морфология и реализиране на биометрични изследвания. Апаратът използва луминесцентен диоден източник на светлина с максимална дължина на вълната 830nm, осигуряващ OCT изображения с аксиална резолюция до 5μm, напречна резолюция от 12 μm до 18 μm и скорост на сканиране от 80.000 A-скена в секунда. Данни, относно гестационната възраст, телесното тегло при раждане, пола и състоянието на недоносеното дете бяха регистрирани.

Пациентите бяха разделени на две групи. В първата група бяха поставени 35 очи на пациенти с ретинопатия на недоносеното, родени преди 32г.с. и/или с тегло при раждането под 1500гр. Втората група обхващаше 73 очи на деца родени след 38г.с.

Статистически анализ: Данните от 108 очи бяха анализирани използвайки SPSS 19.0. Описателната статистика се представи със средно и стандартно отклонение. Чрез теста на Kolmogorov-Smirnov се отчете нормалното разпределение. За статистическа обработка на данните от двете групи използвахме Independent two-sample t-test. P стойности по-малки от 0.05, приехме за статистически значими.

Резултати: Средната възраст на пациентите от първата група беше 6.06 ± 1.11 години, средната гестационна възраст - 29.37 ± 2.07 седмици и средното тегло при раждане -1338.29 ± 324.05грама, а разпределението по пол - 14 момчета и 21 момичета. Средната централна роговична дебелина при пациентите с РН беше 556 ± 0.34 μm (485-611 μm). Във втората група средната възраст на пациентите беше 7.49 ± 0.8 години, средната гестационна възраст - 38.59 ± 1.07 седмици и средното тегло при раждане - 2564.21 ± 347.04 грама. Децата разпределени по пол бяха 35 момчета и 38 момичета. Средната централна роговична дебелина беше 551 ± 0.29 μm (492-620 μm).

Пациентите от първата група бяха сигнификантно по-незрели, т.е. с по-ниско тегло при раждането и съответно по-малка гестационна възраст. Не открихме сигнификантна разлика по отношение на централната роговична дебелина между двете групи (p = 0.406).

Обсъждане: Изследването на роговичната дебелина играе важна роля в редица очни заболявания. Стойността на централната роговична дебелина е от съществено значение при диагностиката и проследяването на глаукомата (Bremer и колектив, 2012). ЦРД оказва влияние върху прецизността на измерване на вътреочното налягане (ВОН), тъй като е мярка за ригидност. Установено е че по-дебелите роговици са по-ригидни и показват по-голяма устойчивост при апланационна тонометрия, което води до измерване на нереално по-високи стойности на ВОН.

Съществуват многобройни проучвания, представящи различни стойности на ЦРД при деца. Едно проучване от 1994г. показва, че през първата година след раждането ЦРД изтънява от 0.96 мм при раждането до 0.52 мм на 6-месечна възраст (Bradfield и колектив, 2011). Пукликувани са резултати от проведени проучвания, които разкриват, че изтъняването на централната роговица продължава до 3г. възраст (Muir и колектив, 2006). Има данни, че изтъняването продължава и след третата година (Lopes и колектив, 2007). Проучване на български колектив намира, че променянето на ЦРД съществува до 15-годишна възраст (Петрова и колектив, 2017). Те разделят пациентите на 4 групи, като във възрастта от 3 до 7г. установяват, че ЦРД е 0.567μm. Тази стойност се доближава, до стойността на ЦРД на пациентите от втората група на нашето изследване, въпреки че ние изследване пациенти от 4 до 8г.

Ретинопатията на недоносеното е свързана с повишаване на ВОН на по-късен етап от живота (Mill и колектив, 2006). Ето защо стойностите на ЦРД при деца с РН е от съществено значение (Hartnett и колектив, 1993). В достъпната българска литература не бяха открити данни за ЦРД при пациенти с РН. Нашето проучване установи, че средната ЦРД при пациентите с РН е 556 ± 0.34 μm. Азиатски автори (Chang и колектив, 2016) откриват много сходен резултат - 557.4 ± 35.3 μm. Те също не откриват сигнификантна

разлика в ЦРД при пациенти с РН и тези родени в срок. Петрова и колектив намират сигнификантна разлика в ЦРД в различни възрастови групи, но при доносени деца. Недостатък на нашето изследване е малкия брой единици на наблюдение.

Заключение: В нашето изследване не открихме сигнификантна разлика в ЦРД между децата с ретинопатия на недоносеното и тези родени в срок. Това са първите данни за ЦРД при пациенти с РН в България. Определянето на ЦРД е от изключителна важност за диагностиката и проследяването на глаукомата, при пациентите с РН. Необходимо е в бъдеще да се създаде по-голяма база данни за централната роговична дебелина при пациенти с ретинопатия на недоносеното.

Библиография

1. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005;123(7):991-999.
2. Elsas FJ, Collins M, Jones J, et al. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity-ophthalmological outcomes at 10 years. Arch Ophthalmol 2001;119(8):1110-1118.
3. Bremer DL, Rogers DL, Good WV, Tung B, Hardy RJ, Fellows R. Glaucoma in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity (ETROP) study. J AAPOS 2012;16(5):449-452.
4. Pediatric Eye Disease Investigator Group, Bradfield YS, Melia BM, Repka MX et al., Central corneal thickness in children. Arch Ophthalmol. 2011 Sep; 129(9):1132-8.
5. Muir KW, Duncan L, Enyedi LB et al. Central corneal thickness in children: stability over time. Am J Ophthalmol. 2006 May; 141(5):955-7.
6. Lopes JE, Wilson RR, Alvim HS et al. Central corneal thickness in pediatric glaucoma J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2007 Mar-Apr; 44(2):112-7.
7. Petrova-Uzunova B, Chernodrinska B, Aleksieva D, Age dynamics in central corneal thickness in children, Bulgarian Ophthalmic Review, Issue 3, 2016 / 9-13.
8. Shirley H.L.Chang[ac]Yung-SungLee[a]Shiu-ChenWu[ac]Lai-ChuSee[bde]Chia-ChiChung[d]Meng-LinYang[ac]Chi-ChunLai[ac]Wei-ChiWu[ac] Anterior Chamber Angle and Anterior Segment Structure of Eyes in Children With Early Stages of Retinopathy of PrematurityAmerican Journal of Ophthalmology Volume 179, July 2017, Pages 46-54.
9. Tai TY, Mills MD, Beck AD et al. Central corneal thickness and corneal diameter in patients with childhood glaucoma. J Glaucoma. 2006 Dec; 15(6):524-8.
10. Hartnett ME, Gilbert MM, Hirose T, Richardson TM, Katsumi O. Glaucoma as a cause of poor vision in severe retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1993;231(8):433-438.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ПЪРВИЧНА И ВТОРИЧНА МЕМБРАНОЗНА НЕФРОПАТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Ирина Здравкова[1], Едуард Тилкиян[1], Стефка Владева[2]
МУ- Пловдив, УМБАЛ ″Каспела″-Пловдив, Клиника по Нефрология[1], Клиника по Ендокринология[2]

PRIMARY AND SECONDARY MEMBRANOUS NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Irina Zdravkova[1], Eduard Tilkiyan[1], Stefka Vladeva[2]
Medical University- Plovdiv, UMHAT ″Kaspela″- Plovdiv, Nephrology clinic[1], Endocrinology clinic[2]

Abstract

Diabetes mellitus patients are the highest percentage of patients requiring renal replacement therapy. At present, effective treatment for diabetic nephropathy does not yet exist, thats why the establishment of non-diabetic renal impairment may improve the prognosis in some patients with diabetes mellitus and non-diabetic nephropathy. Diabetic nephropathy is a diagnosis that is frequently made without histological verification, but there are clinical and laboratory criteria that sometimes require a kidney biopsy in these patients. Membranous nephropathy (MN) is a leading cause of nephrotic syndrome in adults. In some studies, 30% of non-diabetic renal impairment in diabetics is due to MN. A study in our clinic shows that MN is the most common diagnosis verified by kidney biopsy in diabetic patients over 60 years of age- 16 %.

Our goal is to present patients with membranous nephropathy which starts on the background of diabetes mellitus, indications for kidney biopsy and the effect of the therapy. MN was established with kidney biosy in 65 patients over a period of eight years. Of these- 16 patients (10 men and 6 women, aged 35 to 86 years) had diabetes mellitus at diagnosis, with 15 of them having type 2 diabetes. Three patients with secondary MN, 13 with primary MN. Antiphospholipase A2 receptor antibodies, which have high specificity and sensitivity in primary MH (greater than 90% and 70%, respectively) have been tested in 12 patients, with only 4 (33%) positive. Corticosteroid and immunosuppressant therapy was performed in all patients with primary MN, with clinical remission achieved in 10 (77%).

The results show that in patients with diabetes mellitus and inconclusive clinical and laboratory data for diabetic nephropathy it is appropriate to perform kidney biopsy, which gives us opportunity for treatment and favorable response.

Key words: primary membranous nephropathy, diabetes mellitus, kidney biopsy

Захарният диабет е хронично социално-значимо заболяване, чиято честота се увеличава. С продължителността зачестяват и неговите усложнения. Диабетиците са най-голям процент сред пациентите, нуждаещи се от бъбречно-заместително лечение. През 2017г броят на болните със захарен диабет в световен мащаб е 425 милиона, а през 2040г се очаква да нарасне на 642 милиона. (IDF,2017) Гломерулонефритите заемат трето място като причина за краен стадий на хронично бъбречно заболяване /12,3%/ след диабетната бъбречна болест /43%/ и артериалната хипертония /23%/ (Somnath, 2016). По описани в литературата данни

от извършени бъбречни биопсии на пациенти със захарен диабет, 30% от тях се оказват с мембранозна нефропатия (Shujun, 2016). Едноцентрово ретроспективно проучване в Китай (Shujun, 2016) представя резултати от извършени 4830 биопсии за период от 15 години. От този брой 273 пациента са със ЗД тип 2. Резултатите са разпределени в три групи:

- 68 пациента /24,9%/- хистологичен резултат Диабетна Нефропатия /ДН/
- 175 пациента /64,1%/- хистологичен резултат изолирана Недиабетна Нефропатия /НеДН/
- 30 пациента /11,0%/- хистологичен резултат НеДН комбинирана с ДН

От тези 273 пациента 172 са мъже и 101 жени. Общият брой на пациентите с НеДН и този на ДН+НеДН е 205. Най-висока е честотата на Мембранозната нефропатия – 52 пациенти или 29,7%, следвана от ИгА нефропатия 22% и Мембранопролиферативен ГН 8,05%.

Друго ретроспективно проучване в Индия включва 134 пациента със захарен диабет (Dharmendra, 2018). Биопсирани са само диабетици по-повод съмнение за Недиабетна нефропатия. Включени са пациенти със ЗД тип 1 и тип 2, но само един е бил с тип 1. От 134 болни 16 /11,9%/ са с първична мембранозна нефропатия. От тях 12 пациента са само с МН, а 4 имат МН на фона на ДН.

Мембранозната нефропатия е една от водещите причини за появата на нефротичен синдром, приблизително 25% от случаите (Agnieszka, 2018). Този гломерулонефрит е по-чест при мъжете, като се появява най-често във възраст 30-50 години. Заема 2ро или 3то място по-честота при гломерулонефритите (Agnieszka, 2018). Основна клинична характеристика са отоците, придружени от лабораторната констелация- протеинурия над 3г/24ч, хипопротеинемия, хипоалбуминемия и хиперхолестеролемия. Тази клинико-лабораторна констелация е доста често срещана в различна степен и при много пациенти със захарен диабет. Артериална хипертония се среща в 10-55% и се асоциира с намалена бъбречна функция и е лош прогностичен фактор (Mactier , 1986). Мебранозната нефропатия е разделена на първична и вторична. Първичната МН, наричана дълго време идиопатична е около 75-80% от случаите, докато вторичната е 20-25% от случаите. От 2009г. се установи , че над 70% от пациентите с първична МН имат антитела срещу подоцитен антиген - фосфолипаза А2 рецептор / PLA2- R/. Вторичната МН се свързва с тумори, системни болести, автоимунни заболявания, хронични инфекции, алоимунизации, лекарства,токсини и др.

През 2016 Laurence Beck, Jr. и David Salant предлагат следната класификация на МН (Robert, 2013):

- Първична МН 75-80%

-Anti-PLA 2R- асоциирана – Характеризираща се с положителни серумни PLA 2R антитела, които се установяват и в субепителните имунни депозити. Специфично имунокомплексно /автоимунно/ заболяване.

- Идиопатична - Останалата част от случаите, приемани като първични. Те може да са свързани с различен тип имунна увреда, антитела към друг подоцитен или гломерулен антиген или недиагностицирана вторична нефропатия.

- Вторична МН 20-25%

THSD7A /Тромбоспондин/ е нов таргентен антиген експресиран от подоцитите, към който се образуват антитела. Честота с която се установявя е различна за различните страни и варира около 3 %, като при него не е изключено наличието и на малигнено заболяване (Agnieszka, 2018). Описани са случаи на двойно позитивни за THSD7A и Anti-PLA 2R антитела (Tomas,2014).

Всички тези нови открития и особености на антителата и протичането на МН според тяхното наличие или липса наложиха първичната мембранозна нефропатия да бъде разделена на: - Anti-PLA 2R- асоциирана

- THSD7A /Тромбоспондин/- асоциирана
- Идиопатична.

Като Идиопатична МН рестриктивно се използва в тези случаи, когато няма положителни специфични антитела и няма установена причина за вторична МН.

При вторичната не е изключено спорадично позитивиране на Anti-PLA 2R и THSD7A антителата. Положителни антитела за Anti-PLA 2R са установявани при саркоидоза, лупус нефрит и Хепатит В. Описани са няколко случая на експресиране на THSD7A от туморните клетки (Agnieszka, 2018).

Характерно за мембранозната нефропатия е трудното и бавно повлияване, резистентност на стандартните имуносупресивни терапевтични схеми, висок процент на тромбоемболични усложнения и рецидиви, както и спонтанни ремисии.

Цели и задачи

Решихме да направим справка за честотата на съчетанието на захарен диабет и гломерулонефрити, както и да представим нашия опит с най-честата недиабетна гломерулопатия при тези болни. Нашата цел е да представим пациенти с мембранозна нефропатия, стартираща на фона на захарен диабет. Да разгледаме признаците в клиничната практика, които поставят под съмнение диагнозата Диабетна нефропатия и да проследим честотата и ефекта от проведената терапия. Да съпоставим нашия процент на диабетици с мембранозна нефропатия с тези описани в литературата.

Материал и методи

От общо 608 брой проведени бъбречни биопсии в клиниката по Нефрология на УМБАЛ „Каспела“ за осем години, броят на пациенти с МН е 66. От тези 66 болни, 16 пациенти /24,2%/ са със захарен диабет.

Показания за провеждане на бъбречна биопсия при пациенти със ЗД:

- Необяснимо и бързо увеличаване на протеинурията
- Бързо влошаване на бъбречната функция
- Бъбречно увреждане при липса на диабетна ретинопатия
- Бъбречно увреждане при пациенти с наскоро установен и с малка продължителност захарен диабет

Пациентите бяха проследени във времето:

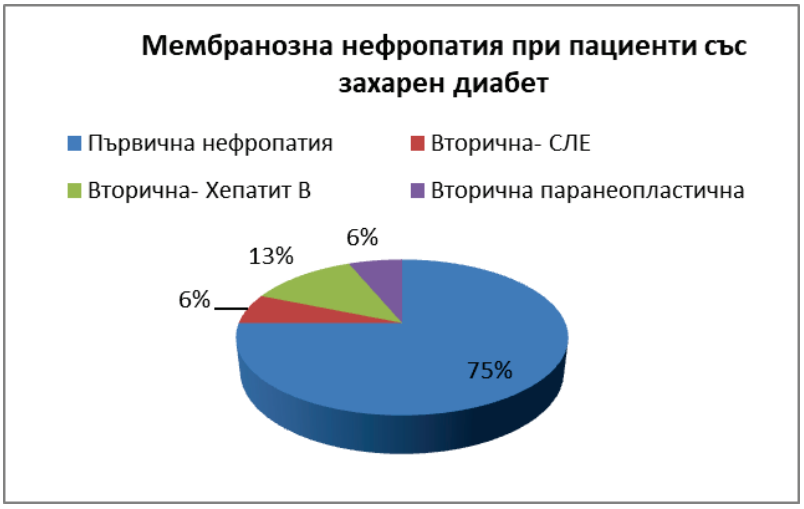
-до 2 год. - 10 пациента
- от 2-4 год.- 3 пациента
- от 5-8 год- 3 пациента

Разпределени по пол- 6 жени и 10 мъже, на възраст от 35 до 86г.

Тип захарен диабет: 15 пациенти със ЗД тип 2 и 1 пациент със ЗД тип 1. Двама пациенти от проведената бъбречна биопсия освен мебранозна нефропатия имат и диабетна нефропатия.

Разпределение: Първична МН- 12 пациента. Вторична МН- 4 пациента : 1 пациент с МН при СЛЕ, 2 пациенти с Хепатит В и 1 пациент с паранеопластична МН. Както се вижда от фигура 1, съотношението първична/вторична МН при диабетиците е идентично с това на общата популация.

APL A2-R антитела са изследвани при 14 пациента. От пациентите с първична МН, APL A2-R антитела са изследвани при 11 болни. Положителни за APL A2-R антитела са само 2 пациента /18,18%/ и двамата без хистологични данни за диабетна нефропатия. Отрицателни за APL A2-R антитела са 9 пациента /81,81%/. От пациентите с вторична мебранозна нефропатия положителна за APL A2-R антитела е една пациентка, която е със СЛЕ. Този процент на положителни за APL A2-R антитела е изненадващо нисък, като значително се различава от този при общата популация, където над 70% от първичните МН са положителни за APLA2-R антитела.

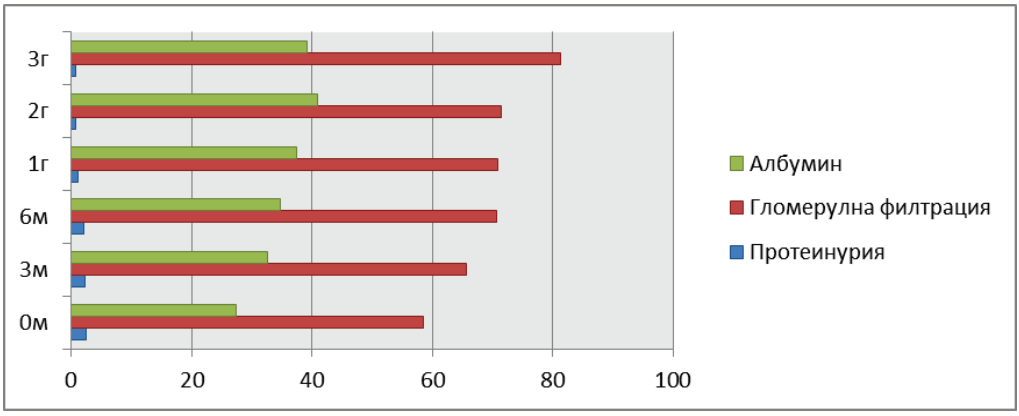


Фигура 1

Гликирането на серумните протеини при пациентите със захарен диабет, интерферира с тяхната нормална функция поради нарушения в структурата, ензимната активност и нарушения в рецепторната им функция (Varun, 2014). А всъщност двата антигена при мембранозната нефропатия- PLA 2R и THSD7A са N-свързани гликопротеини. Антителата, които се образуват при захарен диабет също имат нарушена структура, ензимна активност и нарушена рецепторна функция. Това е една от причините диабетиците да са предразположени към инфекции. Колкото по-дълъг е животът на антитялото, толкова повече е подложено на гликозилиране. Имуноглобулините с най-дълъг полуразпад- 21 дни са Иг Г. Именно Иг Г се откриват в имунните комплекси формиращи се субепително по повърхността на базалната мембрана при МН. Имунни комплекси при пациентите със ЗД и МН се формират със сигурност и се визуализират патоанатомично. Вероятността в случаите, които представяме да говорим за вторична МН е минимална. Тези пациенти са проследени за дълъг период от време и паранеопластични заболявания не са установени до този момент и то на фона на сериозна имуносупресивна терапия.

Проведена терапия: При 14 пациента е проведена пулс терапия с кортикостероиди и Ендоксан, с максимално ниски дози кортикостероид в извън пулсовите интервали. По време на пулсовете с кортикостероид, се наложи допълнително приложение на бързо-действащ инсулин при продължаване на перорална терапия. При една пациентка се отчете спонтанна ремисия. Не е проведена имуносупресия при пациента с паранеопластична МН.
Клинична и параклинична ремисия /липса на нефротични прояви и протеинурия < 1g/24h/ се постигна при 8 пациента. В клинична и непълна параклинична ремисия / липса на нефротични прояви и протеинурия 1-3g/24h/ са 3 пациента. В непълна клинична и параклинична ремисия / наличие на нефротични прояви и протеинурия > 3g/24h/- са 3 пациента. Преминал на ХД лечение- 1 пациент. Починал- 1 пациент.

Фигура 2



Фигура 3. Повлияване на някои от параклиничните показатели в хода на лечението

В хода на лечението при част от пациентите с оглед намаляване и спиране на кортикостероидите се наложи допълнителна имуносупресивна терапия. Имуран се добави при 6 пациента:
- минимална доза КС+ Имуран- 1 пациент
- само Имуран без КС – 2 пациента
- спряни КС и спрян Имуран – 2 пациента
- спрян поради започване на ХД-1 пациент

Микофенолат мофетил /СелСепт/ се добави при 4 пациента: неповлияни 2-ма, единият премина на Имуран с добър ефект и един премина на Такролимус /Адваграф/ - изчаква се резултат. При нито един от пациентите със захарен диабет тип 2 на перорална терапия, не се наложи преминаване на лечение с инсулин.

Изводи

Резултатите показват, че при пациенти със Захарен диабет и неубедителни данни за диабетна нефропатия е уместно провеждане на ПББ, като доказването на недиабетна гломерулопатия дава възможност за благоприятно повлияване, подобряване качеството на живот и отсрочване на бъбречно-заместителното лечение.

Въпросът на който остава да си отговорим е дали ниският процент /18,2%/ на първични МН

положителни за APLA2-R антитела при нашите пациенти със захарен диабет е свързан със захарния диабет. Съотношението при първична МН по литературни данни, както и нашите резултати, е 70% /+/положителни и 30% /-/ отрицателни за APLA2-R антитела. До момента в литературата няма данни за честотата на диабетиците сред първичните APLA2-R негативни или положителни МН. Остава въпросът, дали антителата и антигените са същите, но променени структурно от гликирането и това се появява при диабетици, които имат генетична предразположеност за развитието на МН. Или при пациентите със ЗД и МН има и друг антиген, все още неустановен със съответно антитяло, чието откриване би могло да затвори кръга и да намали още повече делът на пациентите с идиопатична МН.

Библиография:

1. IDF DIABETES ATLAS - 8TH EDITION.International Diabetes Fedration,2017.
2. Somnath Pal, BS (Pharm), MBA, PhD RENDS. Primary Causes of End-Stage Renal Disease. US Pharm. 2016;41(8):6.
3. Shujun Liu, Qiaoyan Guo, Hongbo Han, et al. Clinicopathological characteristics of non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus in a northeastern Chinese medical center: a retrospective analysis of 273 cases. Int Urol Nephrol. 2016; 48(10): 1691–1698.
4. Dharmendra Bhadauria, Anand Chellappan, Anupma Kaul, et al. Idiopathic membranous nephropathy in patients with diabetes mellitus: a diagnostic and therapeutic quandary! Clin Kidney J. 2018 Feb; 11(1): 46–50.
5. Agnieszka Pozdzik et.al. Membranous Nephropathy and Anti-Podocytes Antibodies: Implications for the Diagnostic Workup and Disease Management. Biomed Res Int. 2018; 2018: 6281054.
Published online 2018 Jan 8. doi: 10.1155/2018/6281054
6. Mactier R., Jones B., Payton C. D., McLay A. The natural history of membranous nephropathy in the west of Scotland. QJM: An International Journal of Medicine. 1986;60(2):793–802. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068036. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Robert W. Schrier MD; Thomas M. Coffman MD; Ronald J. Falk MD;Schrier's Diseases of the Kidney Ninth edition, 2013Vol.2 ,p. 1398
8. Tomas N. M., Beck L. H., Jr., Meyer-Schwesinger C., et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. The New England Journal of Medicine. 2014;371(24):2277–2287. doi: 10.1056/nejmoa1409354. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Varun Parkash Singh, Anjana Bali, Nirmal Singh, and Amteshwar Singh Jaggicorresponding author Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications Korean J Physiol Pharmacol. 2014 Feb; 18(1): 1–14. Published online 2014 Feb 13. doi: 10.4196/kjpp.2014.18.1.1

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ОЦЕНКА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИЯ РИСК В ТРУДОВО-МЕДИЦИНСКАТА ПРАКТИКА – СЪВРЕМЕНЕН ПОДХОД

Лилия Владимирова[1], Петя Георева[1], Десислава Бакова[2], Влайко Воденичаров[3]
[1] МЦ „Център по превенция на здравето“, София
[2]Катедра „Управление на здравните грижи“, ФОЗ, Медицински университет-Пловдив
[3]Катедра „Хигиена“, Медицински факултет, Медицински университет- София

EVALUATION OF CARDIOVASCULAR RISK IN LABOR-MEDICAL PRACTICE - CONTEMPORARY APPROACH

Liliya Vladimirova[1], Petya Georeva[1], Desislava Bakova[2], Vlayko Vodenicharov[3]
[1] Medical center of Health prevention, Sofia
[2]Department of Health care management, Faculty of Public Health, Medical university of Plovdiv
[3]Department of Hygiene, Medical Faculty, Medical University of Sofia

Abstract
Cardiovascular diseases (CVD) play a leading role in the workers morbidity in Bulgaria. The complications associated with these diseases lead to loss of working capacity and permanent disability. Primary prevention is of great importance as it aims at preventing the risk factors (smoking, alcohol abuse, stress, food, etc.) leading to the early onset of CVD.
This article presents an algorithm for applying cardiovascular risk assessment in occupational health practice to prevent health and maintain employees' sustainable work performance.
The developed algorithm for assessing the risk of CVD was applied at the examinations of the employees at FTSEM - Varna Airport, Burgas Airport.
We believe that the implementation of the algorithm significantly increases the motivation of employees to self-control by the identified individual risk factors that determine the risk of CVD.
Keywords: risk assessment in occupational health practice, cardiovascular disease, algorithm

Въведение

Според съвременни епидемиологични данни сърдечносъдовите заболявания (ССЗ) са причина за 45% от общата смъртност в Европа и за 29% от смъртността до 65 годишна възраст [1]. Зад термина ССЗ се крие голям брой заболявания като коронарна артериална болест (КАБ), мозъчно съдова болест (МСБ), периферна артериална болест (ПАБ), както и клапни и тромбоемболични заболявания с различна етиология. Те са не само водеща причина за смъртност, но и за инвалидизация [2]. В същото време Световната здравна организация (СЗО) съобщава, че от 48,1 до 80% от случаите на ССЗ могат да бъдат

предотвратени чрез постигане на контрол на рисковите фактори, т.е. с ранна адекватна първична профилактика [3]. Популацията на активно работещите хора представлява 70-80% от младите хора и тези на средна възраст в Европа [4]. Според прогностични данни за САЩ, се смята, че ако не се въведат ефективни програми за профилактика на ССЗ, директните разходи за здравеопазване ще се повишат трикратно от 273 млрд за 2010 г. до 818 млрд. за 2030 г., а индиректните разходи, свързани със загуба на производителност ще се увеличат от 172 до 276 млрд за същия период [5]. През 2009 година, разходите свързани със ССЗ са достигнали 106 милиарда евро, което се равнява на ~9% от общите разходи за здравеопазване в Европейския съюз [6].

Настоящата статия представя алгоритъм за прилагане на оценката на сърдечно-съдовия риск в трудово-медицинската практика с цел превенцията на здравето и поддържане на устойчива работоспособност на работещите.

Интервенциите на работното място биха имали ефект върху контрола на риска на популационно ниво когато достатъчно голям дял от хората в работоспособна възраст получи достъп до точна оценка на рисковите фактори, последвана от добре структурирани препоръки [2]. Проучване, проведено във Финландия, анализира ролята на първичната профилактика и промените в рисковите фактори, отнесени към смъртността от КАБ за период от 40 години (1972-2012 г.) като търси развитието на тенденциите във времето. Поведенческите и биологичните рискови фактори са анализирани и мониторирани през периоди от 5 години. Резултатите показват, че по отношение контрола на рисковите фактори нивата на общия Х са били значително понижени в рамките на първите 35 години от проучването, след което в периода 2007-2012 г. те леко се повишават (от средната стойност 6.8 ммол/л при мъжете и 6.7 ммол/л при жените през 1972, до 5.4 ммол/л и 5.3 ммол/л съответно през 2012 г.) [7].

Когато се прави оценка на сърдечносъдовия (СС) риск в трудово- медицинската практика е необходимо оценката да включва и факторите на работната среда, които са свързани със СС заболеваемост и смъртност. Такива фактори са стреса и физическата активност, свързани с работното място, продължителността на работното време, работата при режим на смени [8-10].

В съвременни проучвания е направена оценка на връзката между продължителността на работното време и риска от ССЗ. В мета- анализ, основаващ се на 25 проспективни кохортни проучвания с общо над 600 000 популация от Европа, САЩ и Австралия се показва, че релативният риск (relative risk, RR) за КАБ, свързан с дългите работни часове (≥55 часа седмично) в сравнение с продължителност на работната седмица от 35-40 часа е 1,13 (95% confidence interval (CI) 1·02–1·26; p=0·02), като корелацията е по- изразена при работниците с нисък социоикономически статус, както за фатална, така и за нефатална коронарна болест. Обратно, дългите работни часове са свързани с повишен риск от мозъчен инсулт във всички анализирани социоикономически групи, независимо от пола и възрастта (RR 1,33, 95 % CI 1·11–1·61; p=0·002). Авторите посочват, че вероятната причина за тази корелация са повтарящи се епизоди на провокиране на стресов отговор от организма, както и поведенчески механизми като ниска физическа активност, алкохолна консумация [8,11].

В съвременните препоръки за превенция на ССЗ в клиничната практика се препоръчва оценка на общия риск, тъй като атеросклерозата е обикновено продукт на редица рискови фактори. Превенцията на индивидуално ниво трябва да бъде съобразено с това като колкото по-висок е рискът, толкова по-интензивна трябва да е интервенцията [13]. Рисковата оценка не е еднократно събитие, тя трябва да се повтаря на всеки 5 години [2].

От 2003 г. Европейските насоки за превенция на ССЗ препоръчват употребата на системата SCORE, която изчислява 10-годишния риск от фатална КАБ. Този подход позволява при невъзможност да се постигне перфектен резултат при един рисков фактор, повлияването на останалите да намали риска. Предимства при използване на рисковата SCORE-карта са лесния за използване метод, стандартизирането на рисковите категории при многофакторния характер на ССЗ, създаването на два вида карти за европейските държави с

нисък и висок риск. Ограничен е в диапазона 40-65 г., но при оценка на популация в работоспособна възраст, това не създава значими ограничения. Включва в себе си основните рискови фактори, но не и такива, които се разглеждат като модификатори на риска - социо-икономически статус, социална изолация, фамилна анамнеза за преждевременна КАБ, индекс на телесна маса (body mass index, BMI), централен тип затлъстяване, коронарен калциев скор [2].

България е в групата на много високорисковите страни т.е. тези с нива на риска над два пъти по-голям от тези в нискорисковите страни (СС смъртност >450/100 000 при мъжете и >350/100 000 при жените) и се прилагат SCORE таблиците за високорискови държави [2].

Категориите на риск са:

- Нисък риск (SCORE <1%): препоръчва се съвети относно начина на живот и запазване на тази рискова категория [2].
- Умерен риск (SCORE е ≥1% и <5%): препоръчват се съвети относно начина начина на живот и при необходимост лечение при изразено повишаване на индивидуален рисков фактор [2].
- Висок риск (SCORE ≥5%, но <10% или силно повишен единичен рисков фактор, X>8 mmol/L или АН≥180/110 mmHg; захарен диабет с изключение на млади хора с диабет тип 1 без големи рискови фактори, скорост на гломерулна филтрация (glomerular filtration rate, GFR) 30–59 mL/min/1.73 m2): препоръчват се съвети по отношение начина им на живот и често е необходимо лекарствено лечение при изразено повишаване на индивидуален рисков фактор [2].
- Много висок риск (изчислен SCORE ≥10% или една от следните характеристики: документирано ССЗ; захарен диабет с увреждане на таргетен орган плюс голям рисков фактор, като тютюнопушене, хиперхолестеролемия или хипертония, GFR <30 mL/min/1.73 m2): често е необходимо лекарствено лечение [2].

Как мога да се приложат препоръките в трудово- медицинската практика: чрез основани на доказателства, ориентирани към резултатите алгоритми за консултиране на работното място. Това от своя страна би довело до повишена производителност, намаляване на разходите, свързани със заболявания, по- малко загубени работни дни за работещите и работодателите.

Алгоритъм за оценка на риска от ССЗ:

Оценката на сърдечносъдовия риск започва с предоставяне на всички работещи на тест за самооценка на риска от инфаркт на миокарда. Тестът се предоставя предварително като се осигурява възможност те да се запознаят с него и да го попълнят преди деня на годишния преглед. Въпросите, включени в теста за самооценка включват фамилна обремененост със ССЗ, включително такива с ранна изява; тютюнопушене; изчисляване на BMI с възможност за самостоятелна оценка на получения резултат с оценка- тегло под нормата, нормално тегло, наднормено тегло, затлъстяване; въпроси по отношение здравословно хранене, двигателна активност, известните до момента стойности на общия холестерол, артериалното налягане, диагностициран диабет, оценка на стреса, наличие на оплаквания, които са типични за ССЗ. Всеки от резултатите се оценява със съответен брой точки, при сумирането на които се получава сбор, който поставя пациента в една от следните четири категории: риск под средностатистическия, средностатистически риск, повишен и значително повишен риск.

По време на годишния преглед на работещите тестът за самооценка се предоставя на лекаря, провеждащ прегледа, снема се детайлна анамнеза, насочена към симптоматика за ССЗ, вземат се данните от цялата достъпна медицинска документация за диагностицирани минали и придружаващи заболявания, провежда се детайлно физикално изследване, ЕКГ, предоставят се резултатите от стандартизирани лабораторни изследвания, проведени преди съответния преглед. Всички получени данни са нанасят в карта за провеждане на медицинския преглед, което позволява проследяване хронологично на диагностицираните

проблеми, дадените препоръки, включително спазването им, промяната в лабораторните показатели.

На базата на карта за оценка на риска от SCORE се определя риска на съответния пациент, който също се вписва в картата. Всички получени данни позволяват на лекаря да направи препоръки по отношение на начина на живот, диетичен режим с писмена препоръка за това, физическа активност, спиране на тютюнопушенето, липиден контрол, контрол на гликемията, контрол на стойностите на артериалното налягане, а така също и за необходимостта от придържане към съответните мерки за начин на живот и лечение. Препоръките, които се дават се основават на тези в цитираното европейско ръководство, като те са адаптирани към конкретния случай. При необходимост би могло да бъде дадена препоръка за промяна в лекарствената терапия или да бъде насочен пациента към специалист по съответното заболяване.

Анализът на обобщените данни от прегледи на работещите във ФТСЕМ – летище Варна, летище Бургас показва, че средната възраст на всички прегледани е 44,5 години, 61% от тях са мъже. При 21,9% от работещите на средна възраст 37,1±4 г. рискът според SCORE е определен като нисък. Преобладават работещите с умерен риск – 64,5% при средна възраст 53,3±9 г. При 11,6% от работещите рискът е определен като висок, като средната възраст е 49,2±6 г., а при 1,9% - като много висок при средна възраст 48,3±4 г. Най- често срещаният рисков фактор е артериална хипертония при 50,9% от работещите, следван от - тютюнопушене 30,1%, дислипидемия- 27,1%, захарен диабет 10,9%. При 18,1% от работещите се наблюдава комбинация от два рискови фактора, а при 5,8% - от три рискови фактора.

Пациентите с умерен, висок и много висок риск са включени в рискови групи. За всеки пациент се води здравно досие, в което се отбелязват получените данни и дадените препоръки. Това позволява след 6 месеца да се проведе нов преглед, включващ работещите от рисковите групи, при който насочено да се изясни промяната в симптоматиката, проведени нови лабораторни изследвания, промяната в провежданата лекарствена терапия. Не на последно място се оценява придържането към препоръките и терапията, което представлява основен компонент в лечението на пациентите.

Заключение

Проучвания в САЩ показват, че програми, основаващи се на медицина на доказателствата, прилагани на работното място са довели до това работодателите да отчитат повишена производителност, повишено качество на работа, по- малко дни, отчетени като отпуск по болест и повишена удовлетвореност от работната среда [13]. Мерките, насочени към повлияване на СС рискови фактори довеждат и до по- нисък риск от онкологични заболявания, диабет, депресия, както и до подобрени когнитивни функции [5].

Основните точки, по които работодателите и медицинските структури е необходимо да си взаимодействат са оценка на работната среда, консултиране от гледна точка на създаване на мерки за подобряването й, създаване на програми за скрининг на работното място на СС рискови фактори, като това е свързано и с обучителни програми за промяна в начина на живот, проследяване на постигнатите резултати и адаптиране на прилаганите мерки в зависимост от регистрирания прогрес, създаване на структури на национално ниво, които да въведат точни алгоритми за поведение.

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J 37:3232–3245
2. Piepoli M, Hoes A, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice European Heart Journal (2016) 37, 2315–2381

3. WHO. The challenge of cardiovascular disease – quick statistics, 2016. Available at: http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/data-and-statistics
4. Eurostat (2017) Europe 2020 strategy. http://ec.europa.eu/eurostat/web/europe-2020-indicators/europe-2020-strategy.
5. Fonarow, G. C., Calitz, C., Arena, R. et al. Workplace Wellness Recognition for Optimizing Workplace Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. Circulation,131(20).
6. Nichols M TN, Scarborough P, Rayner P. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012 edition. http://www.escardio.org /static_file/ Escardio/ Pressmedia/pressreleases/ 2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf.
7. Jousilahti P, Laatikainen T., Peltonen M et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study BMJ 2016;352:i721
8. Kivima¨ki M, Jokela M, Nyberg ST et al. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals. Lancet 386(10005):1739–1746
9. Li J, Siegrist J Physical activity and risk of cardiovascular disease—a meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Environ Res Public Health 9:391–407
10. Vyas MV, Garg AX, Iansavichus AV et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. BMJ 345:e4800
11. Virtanen M, Jokela M, Nyberg ST, et al. Long working hours and alcohol use: systematic review and meta-analysis of published studies and unpublished individual participant data. BMJ 2015; 350: g7772
12. Chamnan P, Simmons RK, Khaw KT et al. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. BMJ 2010;340:c1693
13. Employee Health Survey 2016: An American Heart Association study conducted by Nielsen

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ОТОЦЕФАЛИЯ

Таня Китова[1], Борислав Китов[2]
[1]Катедра по Анатомия, хистология и ембриология МФ, МУ-Пловдив, Пловдив България
[2] Катедра по неврохирургия МФ, МУ-Пловдив, Пловдив България

OTOCEPHALY

Tanya Kitova[1], Borislav Kitov[2]
[1] Department of Anatomy, Histology and Embryology MF, MU-Plovdiv, Plovdiv Bulgaria
[2] Department of Neurosurgery MF, MU-Plovdiv, Plovdiv Bulgaria

Резюме.

Отоцефалията е рядка вродена летална малформация, характеризираща се с агнатия, синотия, микростомия, пълна или частична липса на език. Представен е фетус от мъжки пол с тегло 499,7g, получен след терапевтичен аборт през 23 гестационна седмица в Центъра по майчинство и неонатология, Клиника по ембрио-фетопатология, гр. Тунис, Тунис. Плодът е на 18 годишна първескиня с близкородствен брак с първа степен на кръвосмешение. Огледът на фетуса установи микроцефалия с краниосиностоза, хипертелоризъм, екзофталм със затворени клепачи, една ноздра, точковидна микростомия, агенезия на мандибулата, деформирана шия. Ушите са разположени на нивото на шията. Изследването на мозъка и черепната основа откри холопрозенцефалия и агенезия на сфеноидалната кост. Вътрешните органи са без аномалии В случаите, когато пренаталното сонографско изследване установи наличие на полохидрамнион, невъзможност за визуализиране на долната челюст и малпозиция на ушите, следва да се подозира отоцефалия.

Abstract

Otocephaly is a rare congenital lethal malformation characterized by agnathia, synotia, microstomia, complete or partial lack of tongue. A 499.7g male fetus was obtained after a therapeutic abortion during the 23rd gestational week at the Center for Maternity and Neonatology, Embryo-fetopathology Clinic, Tunis, Tunis.

The mother is an 18-year-old with close relative marriage with first degree incest, primigravida. Examination of the fetus revealed microcephaly with craniosynostosis, hypertelorism, closed eyelid exophthalmos, one nostril, point microstomia, mandibular agenesis, deformed neck. The ears are located at the level of the neck. A study of the brain and the base of the skull revealed holoprosencephaly and sphenoid bone agenesis. There are no internal organ abnormalities. In cases where prenatal ultrasound has detected the presence of polyhydramnion, inability to visualize the mandible and malposition of the ears, otocephaly should be suspected.

Keywords: congenital malformation, otocephaly, agnathia, prenatal ultrasound

Отоцефалията е рядка конгенитална малформация, характеризираща се агенезия на мандибулата (агнатия), диспозиция или фузия на ушната мида (синотия), микростомия, пълна или частична липса на език (aglossia), която често завършва летално, поради

респираторни проблеми [1]. Синдромът е най-тежката форма на аномалиите на първата хрилна дъга, вследствие на спиране в развитието ѝ и неуспех на гребеновите клетки да мигрират в първата фарингеална арка [2]. Аномалията се дължи на генна или хромозомна мутация de novo, вследствие излагане на тератогенни или химични агенти [3].

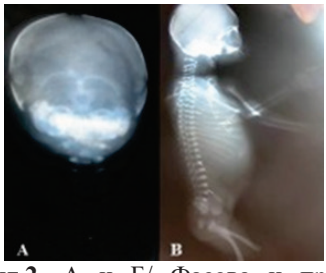
Описание на случая. Касае се за фетус мъжки пол с тегло 499,7g, получен след терапевтичен аборт през 23 гестационна седмица в Центъра по майчинство и неонатология, Клиника по ембрио-фетопатология, гр. Тунис, Тунис. Плодът е на 18 годишна първескиня с близкородствен брак с първа степен на кръвосмешение. Пренаталното сонографско изследване, към края на втория триместър на бременността, установява изразен малформативен синдром, поради което е предприет аборт по медицински показатели през 23 ГС без да е направено кариотипно изследване.

Огледът на фетуса установи микроцефалия с липса на предна и задна фонтанела, хипертелоризъм, екзофталм със затворени клепачи, една ноздра, точковидна микростомия, агенезия на мандибулата, деформирана шия. Ушите са разположени на нивото на шията, като са заловени чрез междуаурикуларен мост. Външните слухови канали са разположени субмандибуларно (Фиг. 1).

Фиг. 1.

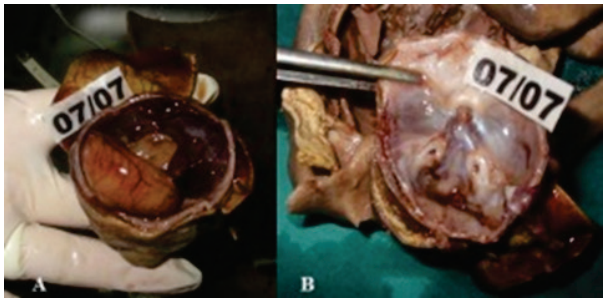
Ренгенографията установи агенезии на мандибулата, сфеноидалната кост и костите на носната кухина (Фиг. 2). Феталната аутопсия намери билатерални, слухови кисти на шията, разположени медиално и напред от ушните миди, които представляват ненормални производни на първата хрилна цепка (Фиг. 3). Изследването на вътрешните органи не установи наличие на аномалии.

Изследването на мозъка и черепната основа откри холопрозенцефалия и агенезия на сфеноидалната кост (Фиг. 4).



Фиг.2. А и Б/ Фасова и профилна рентгенография – агенезия на мандибулата, костите на носната кухина сфеноидалната кост.

Фиг.3. Изследване на шията - билатерални, слухови кисти на шията, медиално и напред от ушните миди.



Фиг.4. Изследване на интракраниалното съдържимо. А/ Холопрозенцефалия; Б/ Агенезия на сфеноидалната кост

Дискусия

Отоцефалията е рядък малформативен комплекс на първата фарингеална дъга, възникваща по време на развитието на лицето между 4-та и 8-ма гестационна седмица, с честота 1 на 70000 раждания [2]. От ембриологична гледна точка се смята, че тя е резултат на провал на мандибуларното развитие, вследствие вторичен дефект в миграцията на нервните гребенни клетки [4]. Приема се, че агнатията е основна малформация, която се асоциира с вентромедиално изместване на структурите на външните уши, агенезия на езика, малки размери на устата (диаметър 2-3 мм) и персистиране на букофарингеалната мембрана [5].

Малформацията е главно спорадична с неизяснена етиология, но като възможни причинители се предполагат, както генетични мутации, тератогенни причини, така и някои тератогенни агенти и лекарства, като теофилин (theophylline), беклометазон (beclomethasone) и салицилати [5]. Неотдавна бе установено, че отоцефалията може да се причини от нови хетерозиготни или биалелни мутации в гена PRRX1 при две несвързани бебета [6].

Отоцефалията може да бъде изолирана или асоциирана с други аномалии, като холопрозенцефалия, дефекти на нервната тръба, дефекти на скелета и черепа или вътрешните органи [7]. Асоциацията с холопрозенцефалия варира от 0,8% до 10% [8]. Това дава основание на Jagtap et al. да приемат наличие на 4-ри типа отоцефалия: **1.** Изолирана агнатия; **2.** Агнатия с холопрозенцефалия; **3.** Агнатия със situs inversus и аномалии на вътрешните органи и **4.** Агнатия, холопрозенцефалия, situs inversus и аномалии на вътрешните органи [9]. При нашия случай освен холопрозенцефалията са налице и дефекти на носната кухина и черепа, но липсват дефекти на вътрешните органи. Проведени експерименти с мишки, хетерозиготни за мутацията на Otx2, дават нови познания за генетичната патогенеза на човешката отоцефалия [10]. Открито е, че генетичните модификации на Otx2 Otmf18 и Otmf2, разположени на хромозоми 18 и 2, корелират с фенотипа на отоцефалията и се предполага, че са свързани с развитието на агнатия с холопрозенцефалия при хората [1].

Пренаталната диагноза на отоцефалията е изключително трудна, поради което се поставя рядко [1]. До този момент са съобщени малко повече от 100 случая в света [4]. Според Kajiwara et al. в англоезичната литературата от 1977 до 2016 год. са описани едва 22 случая на пренатално диагностицирана отоцефалия [11]. Всички случаи, с изключение на съобщения от Chen et al. са установени след втория триместър [12]. През последните 2 десетилетия 3D ултразвуковите апарати предоставят значителни предимства при пренатална диагностика на лицевите аномалии и улесняват оценката на естеството и степента на аномалията [13].

Повечето от случаите на отоцефалия са установени случайно след откриване на други тежки аномалии, довели до терапевтичен аборт, какъвто е и нашия случай [1]. Установено е, че наличието на полихидрамнион често се асоциира с агнатия [14]. Трябва да се има предвид, че през първия и ранния втори триместър на бременността, рядко се

наблюдава полихидрамнион, поради което неговото отсъствие не трябва задължително да изключва наличие на агнатия [14].

Заключение

Отоцефалията обикновено е несъвместима с живота, поради което е от значение пренаталното ѝ диагностициране, за да се направи прогноза за бременността. В случаите, когато по време на края на втори триместър на бременността се установи наличие на полохидрамнион, невъзможност за визуализиране на долната челюст и малпозиция на ушите, следва да се подозира отоцефалия. В тези случаи решението за изхода на бременността трябва да се вземе от мултидисциплинарен екип, след осъществяване на МРТ, която значително по-добре визуализира, както разположението на ушите и други лицеви малформации, така и наличието на други асоциирани аномалии.

Библиография

1. Hwang K-S, Ding D-C, Chang Y-K, et al. Otocephaly. Chin Med Assoc 2007;70(7):298–301.
2. Gekas J, Li B, Kamnasaran D. Current perspectives on the etiology of agnathia-otocephaly. European Journal of Medicine Genet. 2010;53:358-66.
3. Krassikoff N, Sekhon GS. Familial agnathia–holoprosencephaly caused by an inherited unbalanced translocation and not autosomal recessive inheritance. Am J Med Genet 1989;34:255–57.
4. Ibba RM, Zoppi MA, Floris M, et al. Otocephaly: prenatal diagnosis of a new case and etiopathogenetic considerations. Am J Med Genet 2000; 90: 427-429.
5. Dasouki M, Andrews B, Parimi P, Kamnasaran D. Recurrent agnathia–otocephaly caused by DNA replication slippage in PRRX1. Am J Med Genet A 2013; 161A: 803–808.
6. O'Neill BM, Alessi AS, Petti NA. Otocephaly or agnathiasynotia- microstomia syndrome: report of a case. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 834-837.
7. Blass HGK, Eriksson AG, Salvesen KA, et al. Brains and faces in holoprosencephaly: pre and postnatal description of 30 cases. Ultrasound obstet Gynecol. 2002;19:24-38.
8. Jagtap SV, Saini N, Jagtap S, Saini S. Otocephaly: Agnathia- Microstomia-Synotia Syndrome– A Rare Congenital Anomaly. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2015 Sep, Vol-9(9): ED03-ED04.
9. Hide T, Hatakeyama J, Kimura-Yoshida C, et al. Genetic modifiers of otocephalic phenotypes in Otx2 heterozygous mutant mice. Development 2002;129:4347–57.
10. O'Neill BM, Alessi AS, Petti NA. Otocephaly or agnathiasynotia- microstomia syndrome: report of a case. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61: 834-837.
11. Kajiwara K Tanemoto T Nagata C, Okamoto A. Prenatal Diagnosis of Isolated Agnathia-Otocephaly: A Case Report and Review of the Literature. Case Reports in Obstetrics and Gynecology Volume 2016, Article ID 8512351, 1 – 7. http://dx.doi.org/10.1155/2016/8512351
12. Chen C-P, Chang T-P, Huang J-K, Wang W. Early second-trimester diagnosis of fetal otocephaly. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2007; 29(4): 470–471.
13. Rotten D, Levaillant JM. Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. A systematic analysis of the normal face. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23: 224–31.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЛЕД ФРАКТУРИ НА ДИСТАЛНАТА ТИБИЯ ЛЕКУВАНИ С ЪГЛОВО СТАБИЛИЗИРАЩИ ПЛАКИ LCP: ПЪРВОНАЧАЛНИ РЕЗУЛТАТИ

Ивайло Каменов[1], Александрина Воденичарова[2], Васил Обретенов[3], Юлиян Крумов[3], Давид Кънчев[4], Янис Папатанасиу [4,5]

1. Университетска Клиника по Ортопедия и Травматология към УМБАЛ „Царица Йоанна“ София
2. Катедра Здравна Политика и Мениджмънт, Факултет по Обществено Здраве, МУ-София
3. Клиника по Ортопедия и Травматология на МБАЛ Варна към ВМА
4. Катедра Кинезитерапия, Факултет по Обществено Здраве, МУ- София
5. Катедра по Образна Диагностика, Дентална Алергология и Физиотерапия, МУ-Пловдив

Въведение: Качеството на живот (КЖ) е личното възприятие на индивида за мястото му в живота в контекста на културната и ценностната система, която живее и е пряко свързано с неговите цели, очаквания, стандарти и интереси. Изследването на КЖ е най-сериозното предизвикателство на учените от медицински, хуманитарни и социални науки за последните четири десетилетия.

Материал и методи: В настоящото проспективното проучване проведено в Университетската Клиника по Ортопедия и Травматология към УМБАЛ „Царица Йоанна“, гр. София, в периода от Октомври 2008 до Октомври 2017 год., бяха включени тридесет и осем участници (N. =38), като средната им възраст беше 48,26± 0.40 год. За оценка на КЖ бе използван въпросника SF-36 v2. Пациентите изпълниха мултидисциплинарна рехабилитационна интервенция, в клиниката по Физикална и Рехабилитационна медицина към УМБАЛ „Царица Йоанна“, гр. София.

Резултати: След проведената мултидисциплинарна рехабилитационна интервенция, общи оценки за КЖ измерени с анкетата SF-36v2 показават статистически значимо изменение общо и за двата пола с 24, 66% на 3-тия месец и с 22,97 % на 6-тия месец,($p<0.001$).

Заключение: Регистрираното подобрение на КЖ общо и за двата пола на пациентите от нашето проучване е доказателство за високата клиничната ефикасност на приложената рехабилитационна интервенция и дава основание последната широко да се прилага в ежедневната рехабилитационната практика

Ключови думи: тибя, фрактура, рехабилитация, качество на живот

Въведение

През последните четири десетилетия изследването на качеството на живот (КЖ) е най-сериозното предизвикателство на учените от медицински, хуманитарни и социални науки.[1] Изследователи от различни специалности като социолози, антрополози, психолози и медицин са направили сериозни опити за да обхванат мултиаспектно и интегрално понятието КЖ.

Според СЗО, КЖ е личното възприятие на индивида за мястото му в живота в контекста на културната и ценностната система, която живее и е пряко свързано с неговите цели, очаквания, стандарти и интереси.[2,3] Това определение описва изчерпателно усещането за благополучие, включително и аспекти на щастие и удовлятворение от живота като цяло.[1]

Често пъти в литературата понятието КЖ се употребява и като синоним на благосъстоянието.[5] Днес, КЖ се разглежда концептуално и в него са включени различни области на физическото и психическото здраве, дори удовлятвореността на индивида от медицинското обслужване, загрижеността за бъдещето и цялостното благосъстояние. КЖ е динамична величина, и в различни страни интегрира в себе си по-широк спектър от понятия в зависимост от жизнения стандарт на жителите и брутен вътрешен продукт (БВП).

Доказано е, че КЖ се влияе по комплексен начин от физическото и психическото здраве на индивида, степента на неговата независимост, социалните му контакти и взаимовръзката им с околната среда. Редица автори считат, че КЖ всъщност е емоционално осмислената функция на радостта от живота.[6] В термина КЖ са включени и други елементи явяващи се като компенсаторни функции на някои от липсващите съставки, вследствие преосмисляне и преоценка на ценностите или изключване на други компоненти в резултат на емоционално ориентирано преодоляване спрямо нововъзниканалите предизвикателства.[2] Интересът на учените спрямо КЖ през последните тридесет години е изключително голям и мултидисциплинарен. Литературната справка в pubmed сочи, че в периода между 1990-1999 год., броят на публикуваните статии свързани с КЖ е бил 28.000. Техният брой бележи двойно увеличение в периода между 2000-2006 год, а днес са публикуваните статии свързани с КЖ достигат са 396. 240.

Въпреки непрестанния интерес в световен мащаб в изследването на КЖ, броят на публикуваните в реферирани списания статии от български автори е изключително респ. 305 статий. Най-големият брой публикувани български статии свързани с КЖ са идентифицирани в областта на кардиологията, онкологията, неврологията и рехабилитацията.[7-9]

Целта на настоящи труд е да оцени КЖ на пациенти оперирани по метода на ъглово стабилизиращи плаки (LCP) след проведена мултидисциплинарна рехабилитационна интервенция.

Материал и методи

Настоящото проспективно проучване бе осъществено в територията на Университетската Клиника по Ортопедия и Травматология към УМБАЛ „Царица Йоанна“, гр. София в периода от Октомври 2008 до Октомври 2017 год. Включени бяха тридесет и осем участници (N.=38), като средната им възраст беше 48,26± 0.40 год. По-голям беше

относителния дял на участници от мъжки пол 52,8%, докато 47,36% са били представителите на женския пол. Най-големият брой участници (N.=16) 42% принадлежаха на възрастова група от 40-59 год., следвани от тези над 60 год. възраст, (N.=11) участницка представляващи 28,95% от всички включени лица. Най–младият участник в нашето проучване е бил на 18 год., а най-вързстният участник беше на 75 години.

Изключени бяха пациенти с неразместени фрактури, тежко контаминирани открити фрактури, както и такива с периферни съдови заболявания. Пациенти с декомпенсирани сърдечно съдови заболявания, неконтролирана хипертония, неконтролиран диабет и/или прогресиращото злокачествено заболяване също бяха изключени. Допълнително бяха изключени и лица с тежки психични разстройства, неможещи да сътрудничат и да спазват понататъчната рехабилитационна интервенция. Общо бяха поставени 38 импланта (LCP), като при всички пациенти бяха използвани различни видове LCP плаки.

Мултидисциплинарна рехабилитационна интервенция

На всички участници бе предложена специално изготвена постоперативна рехабилитационна интервенция, проведена в клиниката по Физикална и Рехабилитационна медицина към УМБАЛ „Царица Йоанна“, гр.София, състояща се от два етапа.

Ранна постоперативна рехабилитация (РПР)

Първият етап, на РПР стартира непосредствено или на втория ден след операцията.[7] Преди започването на РПР е необходимо специалистът по ФРМ да се съобразил с всички условия и индивидуални особености на пацинтите[3].

Акцентът през първия етап на интервенцията, пада върху ранната мобилизация на пациентите, тъй като благодарение на нея се преодоляват негативните последици произтичащи от имобилизацията и поетапно се работи за създаване на самостоятелност и качеството на живот (КЖ) на пациентите[10-11]. През този етап се изпълняват пасивни упражнения-пасивно раздвижване на оперирания крайник.

Известна е липсата на консенсус относно натоварването на оперирания крайник.[12] Редица автори препоръчват частично натоварване след втората седмица, а пълното натоварване е показано след 9-та до 12-та постоперативна седмица. [13,14] През РПР е задължително провеждането на лечение с положение/ повдигане на оперирания крайник/ с оглед оказване на контрол върху болката и намаляване на отока и приложение на криотерапевтични фактори-студени пакети. [15]

От преформираните физикални фактори, се прилагат електростимулации и ултразвукова терапия, най-често показани след 2-ия ден след операцията. [16,17]

Ключов елемент на мултидсициплинарната рехабилитационна програма е обучението на пациентите и техните близки. Целите на обучението е подготвката и справянето на пациентите с постопоративните предизвикателства в рамките на дейностите от ежедневен живот (ДЕЖ). [18]

Правилното и безопасното използване на едно или две помощни средства е от съществено значение, тъй като то до голяма степен гарантира по-нататъшното изграждане на самостоятелна походка.

До 2-та седмица участниците изпълниха следните кинезитерапевтични (КТ) упражнения: пасивни упражнения за подобряване обема на движенията на глезената ставата (ГС), стречинг на m.m.gastrocnemius и soleus [19], упражнения за равновесие и координация.

стъпкови упражнения, упражнения за плавно и поетапно натоварване на оперирания крайник.

Продължителна постоперативна рехабилитация (ППР)

Освен увеличаване обема на движение на ГС, обезболяване и обучение в ДЕЖ, във втория етап на мултидисциплинарната рехабилитационна интетвренция (ППР), са заложени допълнителни цели и задчи. Обичайно ППР продължава в извънболнични и санаториални условия. КТ компекс през втория етап на лечението се разширява и в него са включени проприоцептивни упражнения, както и упражнения за равновесие и координация.[20] Проследяването на пациентите от мултидисциплинарния екип е динамично, като тенденцията е да бъдат избегнати потенциалните усложнения.[21] Заложено е прогресивно увеличаване на натоварването, което през тази постоперативна седмица достига 20% от теглото на пациентите. [13]

Целите на ППР са обезболяване, редуциране на наличните отоци, увеличаване силата на мускулите на подбедрицата, глезена и стъпалото, възстановяване пълния обем на движение на ГС (плантарна и дорзална флексия), възстановяване на нормална походка без помощни средства, увеличаване издържливостта на пациентите, възстановяване на ДЕЖ и подготовка на ССС за по- продължителни и големи натоварвания (ходене или тичане).

При регистрирано обективно подобрение в състоянието на пациентите, в периода между 5-та до 6-та седмица, е показано прогресивно увеличаване на натоварването на оперирания крайник което може да достигне 40% от телесното им тегло. През 6-та постоперативна седмица са показани упражнения срещу съпротивление, както и инверсионни упражнения. Обичайно, през този период се отчита и значително увеличение в обема на движение на ГС, дори в отсъствие на болка. От 7-тата до 8-та седмица натоварването плавно се увеличава и достига границите от 60% от теглото на пациентите, а интензитета и продължителността на упражненията срещу съпротивление се изпълняват до прага на техния толеранс. През 11-ата седмица в КТ програмата се включват проприоцептивни упражнения, упражнения за гъвкавост, бързо ходене и леко тичане джогинг, както и плиометрични упражнения. [22]

След 12-тата постоперативна седмица пациентите се придвижват самостоятелно без помощно средство и натоварването на оперирания крайник достига 100%.

Изключително важна е ролята и значението на естествените и преформираните физикални фактори, използвани във всички етапи от възстановяването на пациенти оперирани по метода на LCP. Благодарение на тях се постигат всички цели на физикалното лечение, обезболяване, преодоляване и/или редуциране на отоци, консолидация и костно сращване, като не на последно място се разчита на техния противовъзпалителен ефект. Криотерапията се назначава и като пред-процедура преди старта на КТ комплекс, а продължителността им не бива да надвишава 10 мин. [15]

Клинични резултати от приложението на УЗ терапия са добре описани в литературата. Благодарение на УЗ терапия, се ускоряват процесите на костното страстване и консолидация, и се постига бързо обезболяване, като същевременно се оказва и противовъзпалителен ефект. УЗ апликации, могат да се осъществяват и под формата на ултрафонофореза, като за целта са необходими различни НСПВС гелове. Оптимални дозировки са 0,4 w/cm2 в продължение на 10 мин. [16] Приложението на УЗ терапия при тези пациенти е препоръчително да започва два дни след извършената операция. Електролечебните процедури (интеференция и електростимулации), са задължителна

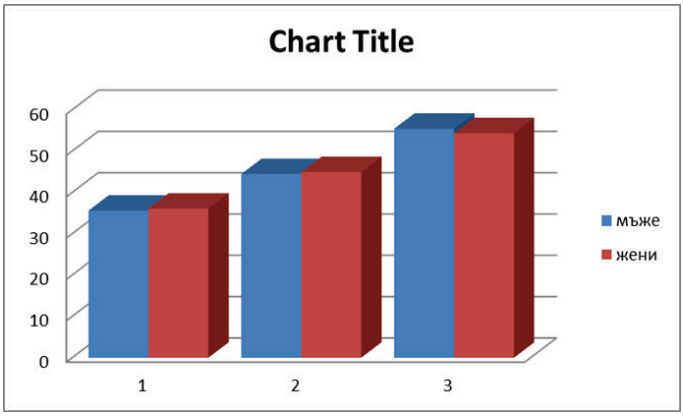
компонента на физикалното лечение на тези болни. След провеждане на електростимулаци на глезенната мускулатура както и мускулатурата на подбедрицата се постига значително увеличение на силата на тези мускули, необходима за изграждането на правилна и самостоятелна походка[23]. Освен дълготрайно обезболяване се преодоляват и хипотоничните явления. [24]

Въпросник SF-36v2.

SF-36 е най-широко използваният в света общ въпросник за оценка на КЖ. [5,9] Съществува валидизирана и адаптирана на български език версия, която е създадена по време на международния проект за оценка на КЖ - International Quality of Life Assessment project (IQOLA, SF-36, Standard, Bulgarian, © 1996, 2004 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Inc.). Българската версия 2 на SF-36, е използвана в настоящото проучване и се състои от 10 субскали, изследващи различни сфери на живота. Изследователите имат възможност да извършат сравнение на оценките от различните субскали с нормата за общата популация, чиято бала й достига 50 със стандартно отклонение 10. Така всеки резултат под 50 е всъщност под средното за общата популация. Ако резултатите са под 47 при групово или под 40 при индивидуално измерване, тогава се приема, че е налице нарушение на съответната функция. Резултатите могат да бъдат трансформирани и по скалата от 0 до 100, като оценка по-близка до 100 означава по-добро КЖ. Използването на базираните на нормата резултати (Norm-Based Scores–NBS) има редица предимства, като по-лесна интерпретация, възможност за изчисляване на два обобщени показателя, физическо и психическо здраве, сравняване и съпоставяне на оценките с други популации и др. Всички участници в настоящото проучване попълниха и анкета за качество на живот SF-36 v2 предоперативно (един ден преди операцията, на първия месец и на третия месец и на шестия месец след операцията).[11]

Резултати и обсъждане

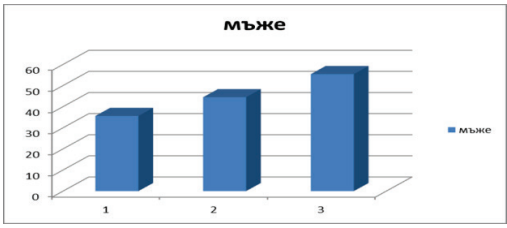
След проведеното рехабилитационно лечение, сравнителните оценки за КЖ измерени с анкетата SF-36v2 показават статистически значимо изменение общо и за двата пола с 24, 66% на 3-тия месец и с 22,97 % на 6-тия месец, ($p<0,001$), **(Фиг. 1).**

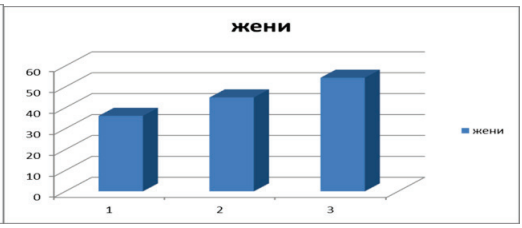


35,62 vs 36,12 44,48 vs 44,94 55,43 vs 54,35

Фиг. 1 Общи оценки за КЖ на третия и шестия месец след рехабилитационната интервенция.

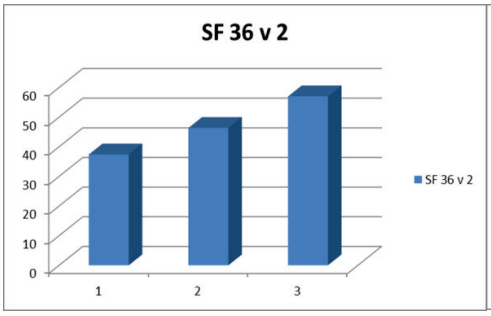
При участниците от мъжки пол на 3-тия месец бе регистрирано статистически значимо изменение по отношение в КЖ с 24, 87% и на 6-тия месец с 24,62 % p<0,001,**(Фиг.2).** Изменението за същия период, (3-тия месец), е статистически значимо и за участниците от женски пол, респ. 24, 87% и 24,62 % на 6-тия месец, (p<0,001),**(Фиг.3).**

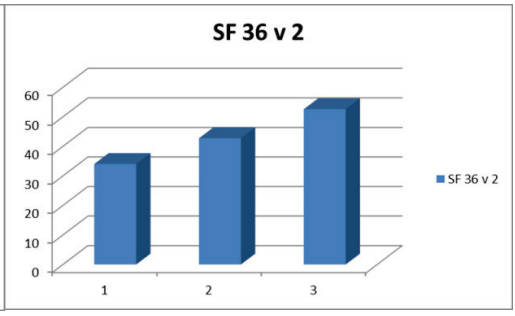




Фиг. 2 Оценки за КЖ при мъжете участнице. **Фиг. 3** Оценки за КЖ при жените участници.

Оценките за КЖ при участници на възраст > 48 год., измерени на третия и шестия месец след проведената рехабилитационна интервенция, показват, че при участниците на възраст > 48 год е налице статистически значимо изменение на КЖ на 3-тия месец с 25.61%, и респ. 22.98% изменение, на 6-тия месец (p<0,001),(**Фиг.4**).





Фиг.4 Оценки за КЖ при участници на възраст > 48 год. **Фиг.5** Оценки за КЖ при участници на възраст< 48 год.

При участници на възраст < 48 год бе регистрирано статистически значимо изменение на КЖ на 3-тия месец след проведената рехабилитационна с 23.89% и респ. 22.95% изменение на 6-тия месец p<0,003, (**Фиг. 5**).

Касае се за първото по рода си проучване проведено в България, което оценява ефектите на мултидисциплинарна рехабилитационната интервенция при пациенти претърпели фрактури на дисталната тибия. Отчетените относително ниски стойности във всички подскали на SF-36 v.2 при всички участници през първия месец на проведената мултидисциплинарната рехабилитационната интервенция кореспондират с докладваните в литературата. Сред най-засегнатите области на КЖ са тези физическото и емоционално здраве. Видно е, че общата продължителност на рехабилитационното лечение оказва съществено въздействие и е свързано с по-голяма удовлетвореност на участниците.

Болката и нейният интензитет са били един от водещите фактори довели до намаляване на КЖ. Постигнатите в нашето проучване са съпоставими с резултатите описани в проучванията на Giannoudis и сътр.,[11] и са по-високи от резултатите докладвани в ретроспективното проучване на Wichlas и сътр.,[25] проведено в Германия обхванало 64 пациенти с фрактури на тибията. Всичко това доказва клиничната ефикасност на приложената рехабилитационна интервенция при тези пациенти.

Заключение

Сигнификантни са ефектите от приложената мултидисциплинарна рехабилитационната интервенция при пациенти претърпели фрактури на дистална тибия. Високата клинична ефикасност на приложената рехабилитационна интервенция дава основание последната широко да се прилага в ежедневната рехабилитационната практика.

Книгопис

1.Тилкиджиев, Н. "Качество на живот и щастие: европейски ренесанс на една традиция". В: Отвъд дисциплинарните (само) ограничения. 2006. (Сборник в чест на проф. Елена Михайловска), София: Университетско издателство „Св. Климент Охридски", с.122-1.

2. Post MW. Definitions of quality of life: what has happened and how to move on. Top Spinal Cord Inj Rehabil. 2014;20(3):167-80.

3.World Health Organization. Definition of an older or elderly person.Geneva,Switzerland:WHO;2010.www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html.

4. Skevington SM, Böhnke JR.How is subjective well-being related to quality of life? Do we need two concepts and both measures? Soc Sci Med. 2018 Jun; 206:22-30. doi: 10.1016/j.socscimed.2018.04.005.

5.Salmon P, Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker C.Recovery from hip and knee arthroplasty: Patients' perspective on pain, function, quality of life, and well-being up to 6 months postoperatively. Arch Phys Med Rehabil. 2001; 82(3):360-6.

6.Льочкова М. Михайлова В. Методичен подход за оценка качеството на живот на лица в напреднала възраст. Сп. Здравна Политика и Мениджмънт. 2011; 2: 34-39.

7.Крумов Ю, Обретенов В, Воденичарова А, Папатанасиу Я. Качество на живот след тотална артропластика на колянна става: литературен обзор. Физиотерапия. 2017; (3-4):8-13.

8.Hristova DR, Hristov JI, Mateva NG, Papathanasiou JV.Quality of life in patients with Parkinson's disease. Folia Med (Plovdiv). 2009;51(4):58-64.

9.Papathanasiou J, Boyadjiev N, Dimitrova D, Kasnakova P, Tsakris Z, et al.The effect of group-based cardiac rehabilitation models on the quality of life and exercise capacity of patients with chronic heart failure. Hellenic J Cardiol. 2017; 58(6):432-435. doi: 10.1016/j.hjc.2017.04.003.

10. Dogra AS, Rangan A. Early mobilisation versus immobilisation of surgically treated ankle fractures. Prospective randomised control trial. Injury. 1999; 30(6):417-9.

11.Giannoudis PV, Harwood PJ, Kontakis G, Allami M, Macdonald D, Kay SP, Kind P. Long-term quality of life in trauma patients following the full spectrum of tibial injury (fasciotomy, closed fracture, grade IIIB/IIIC open fracture and amputation).Injury. 2009; 40(2):213-9.

12. Adam P, Bonnomet F, Ehlinger M. Advantage and limitations of a minimally-invasive approach and early weight bearing in the treatment of tibial shaft fractures with locking plates. Orthop Traumatol Surg Res. 2012; 98(5):564-9.

13.Youdas JW, Kotajarvi BJ, Padgett DJ, Kaufman KR. Partial weight-bearing gait using conventional assistive devices. Arch Phys Med Rehabil. 2005; 86:394-8.

14. Williamson M, Iliopoulos E, Jain A, Ebied W, Trompeter A. Immediate weight bearing after plate fixation of fractures of the tibial plateau. Injury.2018; 49(10):1886-1890.

15. Malanga GA, Yan N, Stark J.Mechanisms and efficacy of heat and cold therapies for musculoskeletal injury. Postgrad Med. 2015; 127(1):57–65.

16.Miller DL, Smith NB, Bailey MR et al. Overview of therapeutic ultrasound applications and safety considerations. J Ultrasound Med. 2012; 31(4):623–634.

17.Musumeci A, Papathanasiou JV, Lena E, Assenza C, Giordani C, et al. (2018) Physical Therapy Modalities for Older Persons. In: Masiero S, Carraro U, Eds., pag. 43-52. ISBN 978-3-319-57405-9 ISBN 978-3-319-57406-6 (eBook).

18.Cameron ID. Models of rehabilitation-commonalities of interventions that work and those that do not. Disabil Rehabil. 2010; 32:1051–8.

19.McHugh MP, Cosgrave CH. To stretch or not to stretch: the role of stretching in injury prevention and performance. Scand J Med Sci Sports. 2010; 20(2):169-81.

20.Strojnik V, Vengust R, Pavlovcic V.The effect of proprioceptive training on neuromuscular function in patients with patellar pain. Cell Mol Biol Lett. 2002; 7(1):170-1.

21. Obretenov V. (2019) Rehabilitation After minimal invasive fixation of spiral fractures of tibia. In: Obretenov V. Minimal invasive fixation of spiral fractures of tibia, Eds., pag. 94-97. 978-619-241-047-6.

22.Vetrovsky T, Steffl M, Stastny P, Tufano JJ.The Efficacy and Safety of Lower-Limb Plyometric Training in Older Adults: A Systematic Review. Sports Med. 2019; 49(1):113-131.

23.van Hoeve S, Houben M, Verbruggen JPAM, Willems P, Meijer K, Poeze M. Gait analysis related to functional outcome in patients operated for ankle fractures. J Orthop Res. 2019; 37(7):1658-1666.

24. Watson T.The role of electrotherapy in contemporary physiotherapy practice. Man Ther. 2000; 5(3):132-41.

25. Wichlas F, Tsitsilonis S, Disch AC, Haas NP, Hartmann C, et al. Long-term functional outcome and quality of life after successful surgical treatment of tibial nonunions. Int Orthop. 2015; 39(3):521-5. doi: 10.1007/s00264-014-2629-y.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ФУНКЦИОНАЛНО ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ФРАКТУРИ НА ДИСТАЛНАТА ТИБИЯ ЛЕКУВАНИ С ЪГЛОВО СТАБИЛИЗИРАЩИ ПЛАКИ LCP: НАЧАЛНИ РЕЗУЛТАТИ

Ивайло Каменов[1], Любен Стоков[2], Васил Обретенов[3], Юлиян Крумов[3], Давид Кънчев[4], Янис Папатанасиу [4,5]

1. Университетска Клиника по Ортопедия и Травматология към УМБАЛ „Царица Йоанна“, гр. София
2. Университетска Клиника по Ортопедия и Травматология към УМБАЛ „Света Анна“, гр. София
3. Клиника по Ортопедия и Травматология на МБАЛ Варна към ВМА
4. Катедра Кинезитерапия, Факултет по Обществено Здраве, МУ- София
5. Катедра Образна Диагностика, Алергология и Физиотерапия, Факултет по Дентална Медицина, МУ-Пловдив

Резюме

Въведение: Оперативното лечение и фунционалното възстановяване на пациенти с фрактури на дисталната част на тибията е предизвикателство пред ортопеди, физикални терапевти, рехабилитатори и кинезитерапевти. Днес се прилагат различни оперативни техники и подходи за хирургичното им лечение (IMN, външна фиксация, MIPO, ORIF и LCP), като всеки от тях има своите предимства и недостатъци.

Материал и методи: В настоящото проспективното проучване проведено в Университетската Клиника по Ортопедия и Травматология към УМБАЛ „Царица Йоанна“, гр. София, в периода от Октомври 2008 до Октомври 2017 год., бяха включени тридесет и осем участници (N. =38), като средната им възраст беше 48,26± 0.40 год. За оценка на функционалното възстановяване (ФВ) бе използвана American Orthopedic Foot and Ankle Society Score (AOFAS) скала.

Пациентите изпълниха мултидисциплинарна рехабилитационна интервенция, в клиниката по Физикална и Рехабилитационна медицина към УМБАЛ „Царица Йоанна“, гр. София.

Резултати: Липса на всякаква болка бе регистрирана при двадесет и девт (N=29) участници (76.32%) от нашето проучване. При 9 лица (23,67%) бе регистрирана слаба болка, докато за

лека болка при продължителни физически усилия и промяна на времето докладваха 7 пациенти (18,41%).

Постигнат е изключително висок резултат при функционална скала AOFAS е 89,03 точки при лицата от нашето проучване.

Заключение: Постигнатото ФВ на пациентите с фрактури на дисталната тибия по метода LCP от нашето проучване е доказателство за високата клиничната ефикасност и значимост на този метод.

Ключови думи: фрактура, тибия, болка, функционална скала, възстановяване

Въведение

Тибията е разположена от медиалната страна на долния крайник и е втората по дължина кост на човешкото тяло. При мъжете тя има вертикална посока и е успоредна на костта от противоположната страна. Притежава естествен варитет и е леко осукана по надлажната й ос. При жените се наблюдава леко кос ход надолу и навън. По цялата предно-медиална повърхност тибията е покрита само от фасция и кожа, така че при някои индивиди общата дебелина на покриващия слой не надхвърля 5 мм. [1]

Храненето на костта се осъществява отвътре-навън, а не от периоста към костта. Тази комбинация от загуба на медуларно и периостално кръвоснабдяване възпрепятства костното сращане при получаване на фрактури, като същевременно увеличава риска от развитие на посттравматичен остеомиелит. [2]Първоначално анатомичната репозиция с незабавно обездвижване в гипсов крачол в отсъствие на всякакво натоварване е било препоръчено като поведение.[3]

Фрактурите на дисталната тибия са уникални с това, че костта е подкожно разположена и е с намалено мускулно покритие и слабо кръвоснабдяване. Тези особености водят до забавено костно сращане и чести усложнения като дехисценции и инфекции. През втората половина на миналия век, известните британски хирурзи Watson-Jones R., Coltart W.D., са били считани за пионери при лечението на фрактурите на тибията. [4] Те са смятали, че една фрактура ще зарастне ако бъде имобилизирана за продължително време.

Правилно извършената репозиция и вътрешна фиксация е условие което осигурява костното сращане.

За баща на външната фиксация се смята Lambotte, който през 1902 год., е въвел термина "външна фиксация" и е предложил своя едностранен външен фиксатор.[5] В началото на 80-те год се е появил оперативният метод на модерното външно фиксиране, които значително намалява рисковете от инфекция. През изминалите две десетилетия става популярен метода

на т.н биологична вътрешна фиксация. Концепцията на този метод се състой в запазване и стимулиране с естествени биологични процеси съчетани с максимално възстановяване на костта. Използваните оперативни техники при лечение на фрактури на дисталната тибия са няколко вида (външна фиксация, фиксиране с интрамедуларен пирон, открито наместване и поставяне на плаки).

При фрактури на дисталната тибия лекувани с интермедуларни пирони често се наблюдават затруднения, като забавяне приемането на интрамедуларния пирон, което респективно удължава периода на ФВ на пациентите.

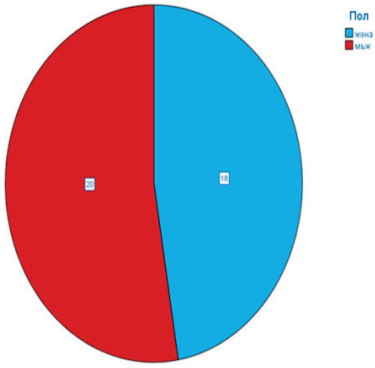
Оперативното лечение и фунционалното възстановяване на пациенти с фрактури на дисталната част на тибията е предизвикателство пред ортопеди, физикални терапевти, рехабилитатори и кинезитерапевти. Днес се прилагат различни оперативни техники и подходи за хирургичното им лечение (IMN, външна фиксация, MIPO, ORIF и LCP), като всеки от тях има своите предимства и недостатъци.[6-9] Множество проучвания са доказали благоприятните резултати при лечение на фрактури на дисталната на тибията по метода LCP.[10]

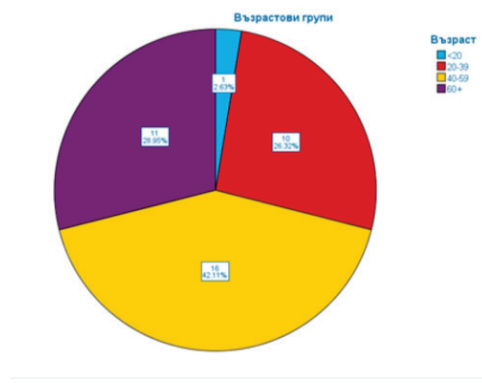
Установено е, че в България е малък броя на проучванията, свързани с ФВ на пациенти претърпели фрактури на костите на долните крайници. Това, сериозно ограничава специалистите (ортопеди, физикални терапевти, рехабилитатори и кинезитерапевти), в техния избор на хирургично и физиотерапевтично лечение, което от една страна затруднява и от друга забавя процеса на ФВ на пациентите.

Целта на настоящи труд е да обективизира ФВ на пациенти оперирани по метода на ъглово стабилизиращи плаки (LCP) след проведеното рехабилитационно лечение.

Материал и методи

Настоящото проспективното проучване бе проведено в периода от Октомври 2008 до Октомври 2017 год., в Университетската Клиника по Ортопедия и Травматология към УМБАЛ „Царица Йоанна“, гр. София. В него бяха включени тридесет и осем участници (N.=38), като средната им възраст беше 48,26± 0.40 год. Относителният дял на участниците от мъжкия пол е бил 52,8%, докато 47,36% са били представителите на женския пол **(фиг.1)**. Най-големият брой участници (N.=16) 42% принадлежаха на възрастова група от 40-59 год., следвани от тези над 60 год. възраст, (N.=11) участницка представляващи 28,95% от всички включени лица. Най–младият участник в нашето проучване е бил на 18 год., а най-вързстният участник беше на 75 години **(Фиг. 2).**





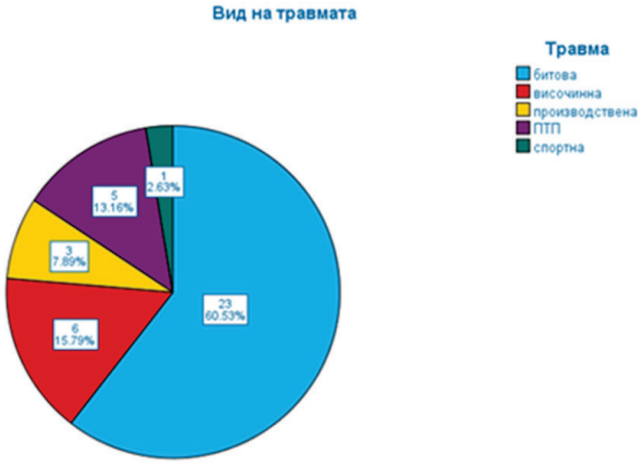
Фиг.1 Разпределение на участниците по пол. Фиг. 2 Разпределение на участниците по възраст.

Механизма на получаване на фрактурата при близо две/трети от включените в проучването лица (60,23%), е била битова травма (23 случая), докато при 6-ма участница (15%), механизмът на получаване на фрактурата е бил височина травма. Допълнителни фрактури (дистален радиус, таз и прешлени) бяха диагностицирани при трима от тях. При 5-ма участници (13,16%), фрактурите бяха получени в резултат на ПТП. Трима участници (7,89%) са получили пройзводствени травми и бяха диагностицирани с такъв тип фрактури, както и един пациент (2,63%) с получена фрактура по време на спортно мероприятие **(Фиг.3)**.

Общо бяха поставени 38 импланта (LCP), като при всички пациенти бяха използвани различни видове LCP плаки. В 24 от случаите (63,15%) остеосинтезата с LCP бе комбинирана с 1/3 тубуларна плака.

Средната продължителност на оперативната интервенция бе 187 минути (от 60 до 260 минути) и средният срок на проследяване на пациентите беше 32,3 месеца.

Изключени от нашето проучване бяха пациенти с неразместени фрактури, тежко контаминирани открити фрактури, както и такива с периферни съдови заболявания. Пациенти с декомпенсирани сърдечно съдови заболявания, неконтролирана хипертония, неконтролиран диабет и/или прогресиращото злокачествено заболяване също бяха изключени. Допълнително бяха изключени и лица с психични разстройства, неможещи да сътрудничат и да спазят понататъчната рехабилитационна интервенция..



Фиг.3 Разпределение на участниците по вид на травмата.

При всички участници бяха извършени образно диагностични изследвания вкл. двупланови рентгенови изследвания, СТ-сканиране (реконструктивни в сагитални и коронарни равнини), както и ангиография. Клиничният преглед на участниците бе съобразен с валидизирания протокол American Orthopedic Foot and Ankle Society Score (AOFAS), които се характеризира с висока надеждност и достоверност. [11]AOFAS е базирана на няколко критерия: болка; функционална активност (рестрикции); изминато разстояние; ходене по различни повърхности; отклонения в походката, обем на движение; алиниране и стабилност. Получените по AOFAS резултати се оценяват по следния начин: Отлични: 80-100 точки; Добри:70-79 точки; Задоволителни: 60-69 точки; Лоши: под 60 точки. Допълнително всички участници в настоящото проучване попълниха и анкета за качество на живот SF-36 v2 предоперативно (един ден преди операцията, на първия месец и на третия месец и на шестия месец след операцията).[12]

На участниците бе предложена специално предписана постоперативна рехабилитационна интервенция, състояща се от два етапа. Първият етап, на мултидисциплинарната интервенция стартира непосредствено или на втория ден след операцията и бе проведен в клиниката по Физикална и Рехабилитационна медицина към УМБАЛ „Царица Йоанна“, гр. София определен като ранна постоперативна рехабилитация (РПР).[13] Втория етап дефиниран като продължителна постоперативна рехабилитация (ППР), бе проведен в извънболнични и/или санаториални условия.[14]

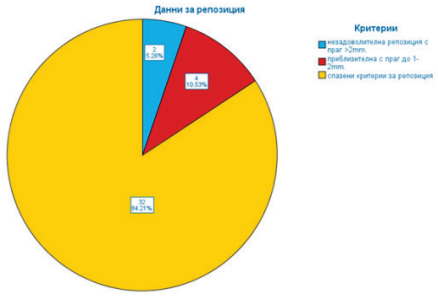
Доказано е, че гореспоменатата рехабилитационна интервенция, притежава висока клинична ефективност при пациенти, след фрактури на дисталната тибия, оперирани по метода LCP. Получените данни бяха обработени със софтуерни статистически програми

SPSS 19.0 и EXCEL 2007. Значимостта на получените резултати, изводи и заключения е определяна при $p<0.05$.

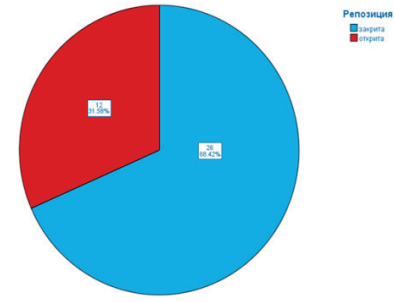
Резултати и обсъждане

Настоящото изследване проведено в Университетската Клиника по Ортопедия и Травматология към УМБАЛ „Царица Йоанна“, гр. София е първото по рода си проспективно проучване проведено в България, посветено върху изследването на КЖ на пациенти претърпели фрактури на дистална тибия оперирани по метода на ъглово стабилизиращи плаки (LCP).

Анатомична репозиция бе постигната при 32 участници (84,21%) в нашето проучване. Репозиция с приблизителен праг до 1-2 mm бе регистрирана при 4 пациенти, докато незадоволителна репозиция с праг > от 2 mm е открита при два случая (**Фиг.4).** В 26 от случайте (68,42%) е осъществена закрита репозиция на фрактурата, а в останалите 12 случая (31,58%) открита (**Фиг.5).**



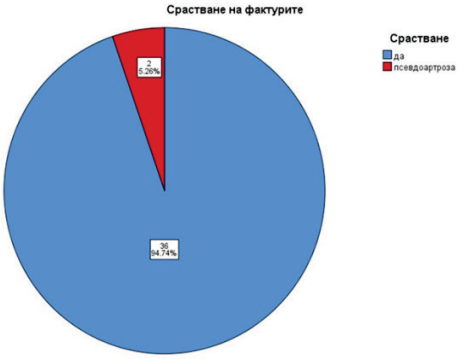
Фиг.4 Данни за репозицията.



Фиг.5 Видове репозиции.

Горепосочените анатомични резултати показват, че в голям процент от случаите (68,42%) анатомична репозиция може да бъде осъществена индиректно.

Костното сращане бе дефинирано като наличие на рентгенологични данни в поне две проекции при пълно безболково натоварване на оперирания крайник. Обичайно, костното сращане се открива рентгенологично средно за 18,4 седмици. В нашето проучване костното сращане бе идентифицирано при 36 пациенти (94,74%), докато в два от случай (5,26%) е налице псевдоартроза (Фиг.6).

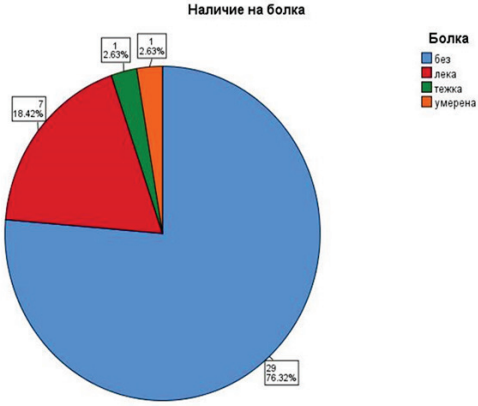


Фиг.6.Разпределение на костното сравване.

При 4-ма участници бе използван костен присадък и беше съществена алоостеопластика с деминерализирана спонгиоза. Стабилна фиксация бе получена при всички болни (N=38). Допълнителна гипсова имобилизация беше използвана при двама от пациентите от съображения за сигурност, поради първоначалната им невъзможност за пълноценно участие в лечението.

Изключително голям брой участници 29 лица (76.32%), са съобщили за отсъствие на болка отчетена с помощта на функционалния инструмент AOFAS.

При 9 лица (23,67%) бе регистрирана слаба болка, докато за лека болка при продължителни физически усилия и промяна на времето докладваха 7 пациенти (18,41%). Един пациент (2.63%) е съобщил за умерени болки при извършване на конкретни дейности (продължително ходене, слизане и изкачване на стълби) и още един участник (2,63%) докладва за тежки и постоянни болки.



Фиг.7. Наличие на болка п

Средният общ резултат на включените в нашето проучване лица по скалата AOFAS достигна 89,03 точки. При 31 от тях бяха отчетени отлични резултати, в 2 случая много добър резултат, в 4 случая добър и само в 1 случай бе отчетен лош резултат. Нашите резултати кореспондират с резултатите които съобщават Ahmad и сътр. [15] Последните докладват за положителни средни общи резултати по функционална скала AOFAS: 88,8 точки, като на 6-тия месец този резултат е подобрен и достигна 92,1 точки по същата скала. В тяхното проучване е идентифицирано костно сращване при 16 от 17 пациенти средно средно на 23,1 седмица (на 15,3 седмица при непушачи и 32-а седмици при пушачи). Малко по-високи функционални резултати са докладвани в проспективното проучване на Paluvadi и сътр., в което бяха вкл. 50 пациенти. [10] В гореспоменатото проучване се съобщават отлични функционални резултати по скалата AOFAS, респ. 95.06 точки и средно време за костно сращване на 21.4 седмици.

Резултатите в нашето проучване са схидни и с тези докладвани в проучванията на Lai и сътр.,[16] както и на Collinge и сътр.[17] където са описан отлични функционални резултати при лечението на фрактури на дисталната тибията по метода на LCP.

Заключение

Предложеният в нашето проучване оперативен метод показва висока ефикасност предвид получените резултати при функционалната скала на AOFAS които се потвърждават и с тези в други проучвания използвали същата скала и същия оперативен метод при лечение при фрактури на дисталната тибия.

Книгопис

1. Polat O, Oguz AB, Eneyli MG, Comert A, Acar HI, Tuccar E. Applied anatomy for tibial intraosseous access in adults: A Radioanatomical Study. Clin Anat. 2018; 31(4):593-597. doi: 10.1002/ca.22990.
2. Chalopin T, Lemaignen A, Guillon A, Geffray A, Derot G, et al. Acute Tibial osteomyelitis caused by intraosseous access during initial resuscitation: a case report and literature review. BMC Infect Dis. 2018; 18(1):665. doi: 10.1186/s12879-018-3577-8.
3. Petersen W, Zantop T, Raschke M.Tibial head fracture open reposition and osteosynthesis--arthroscopic reposition and osteosynthesis (ARIF).Unfallchirurg. 2006; 109(3):235-44.
4. Watson-Jones R, Coltart WD.The classic. Slow union of fractures with a study of 804 fractures of the shafts of the tibia and femur, by R. Watson-Jones and W. D. Coltart. Clin Orthop Relat Res. 1982 ;(168):2-16.
5. Hernigou P.History of external fixation for treatment of fractures.Int Orthop. 2017 Apr; 41(4):845-853. doi: 10.1007/s00264-016-3324-y.
6. Hu L, Xiong Y, Mi B, Panayi AC, Zhou W,et al. Comparison of intramedullary nailing and plate fixation in distal tibial fractures with metaphyseal damage: a meta-analysis of

randomized controlled trials. J Orthop Surg Res. 2019; 14(1):30. doi: 10.1186/s13018-018-1037-1.
7. Schwarz O, Majerníček M, Chomiak J. Treatment of Fractures of the Distal Third of Tibia Diaphysis by MIPO Technique .Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2020; 87(2):114-119.
8. Khalsa AS, Toossi N, Tabb LP, Amin NH, Donohue KW, Cerynik DL. Distal tibia fractures: locked or non-locked plating? A systematic review of outcomes. Acta Orthop. 2014; 85(3):299-304. doi: 10.3109/17453674.2014.913226.
9. Lin ZQ, Zhang HZ, Luo GG, Yao JC, Xie HF, et al. Comparison of 3 Treatment Methods for Distal Tibial Fractures: A Network Meta-Analysis. Med Sci Monit. 2019; 25:7480-7487. doi: 10.12659/MSM.917311.
10. Paluvadi SV, Lal H, Mittal D, Vidyarthi K.Management of fractures of the distal third tibia by minimally invasive plate osteosynthesis - A prospective series of 50 patients. J Clin Orthop Trauma. 2014; 5(3):129-36. doi: 10.1016/j.jcot.2014.07.010.
11. Coster MC, Rosengren BE, Bremander A, Brudin L, Karlsson MK. Comparison of the self-reported foot and ankle score (SEFAS) and the American Orthopedic foot and ankle society score (AOFAS) Foot Ankle Int. 2014;35(10):1031–6.
12. Giannoudis PV, Harwood PJ, Kontakis G, Allami M, Macdonald D, Kay SP, Kind P. Long-term quality of life in trauma patients following the full spectrum of tibial injury (fasciotomy, closed fracture, grade IIIB/IIIC open fracture and amputation). Injury. 2009; 40(2):213-9.
13. Dogra AS, Rangan A. Early mobilisation versus immobilisation of surgically treated ankle fractures. Prospective randomised control trial. Injury. 1999; 30(6):417-9.
14. Obretenov V. (2019) Rehabilitation After minimal invasive fixation of spiral fractures of tibia. In: Obretenov V. Minimal invasive fixation of spiral fractures of tibia, Eds., pag. 94-97. 978-619-241-047-6.
15. Ahmad MA, Sivaraman A, Zia A, Rai A, Patel AD. Percutaneous locking plates for fractures of the distal tibia: our experience and a review of the literature. J Trauma Acute Care Surg. 2012;72(2):E81-7.
16. Lai TC, Fleming JJ. Minimally Invasive Plate Osteosynthesis for Distal Tibia Fractures. Clin Podiatr Med Surg. 2018;35(2):223-232.
17. Collinge C, Protzman R. Outcomes of minimally invasive plate osteosynthesis for metaphyseal distal tibia fractures. J Orthop Trauma 2010;24:24–9.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ДУАЛНО ОБУЧЕНИЕ В ПРОФЕСИОНАЛНИТЕ ГИМНАЗИИ В БЪЛГАРИЯ - ЗАКОНОДАТЕЛСТВО, СЪСТОЯНИЕ, ТРУДОВО-МЕДИЦИНСКИ ПРОБЛЕМИ

Елка Тосева
МУ-Пловдив, България, Факултет по обществено здраве, катедра „Хигиена и екомедицина“

DUAL FORM OF EDUCATION IN VOCATIONAL SCHOOLS IN BULGARIA –LEGISLATION, PRESENT STATE AND OCCUPATIONAL HEALTH PROBLEMS

Elka Toseva
Medical University of Plovdiv, Bulgaria, Faculty of Public Health, Department of Hygiene and Ecomedicine

Abstract: Since 2015 started Dual form of education in vocational schools in Bulgaria. The benefits of this training are many: students receive a salary and gain hands-on experience during their studies. As a result, they come out prepared for the labor market. **The aim** of the present study is to look at the legislation, the present state and occupational health problems related to vocational education and training in vocational schools in Bulgaria. **Materials and methods:** There were analyzed legislative documents and reports, published in the period 2012-2019, valid through 2019. **Results:** As of the school year 2018/2019, 1600 students are being trained in a dual form of education under the model “learning by working” from 32 vocational schools in 19 cities across the country. **Conclusion:** The review demonstrates Bulgarian commitment at all legislative levels, achieved results and occupational health problems in this area. Many manufacturing companies are still refusing to hire students. It is necessary to generate mutual trust between institutions and businesses to ensure safe and healthy working conditions in dual education.
Key words: Bulgaria, occupational health problems, vocational education and training.

Въведение

Дуалното обучение (образование с практическо обучение в реална работна среда) предвижда в учебните програми стандартна теоретична подготовка в професионална гимназия и задължителен стаж в дадено предприятие в зависимост от специалността (Vocational Education and Training Act, 1999). В него участват ученици над 16 годишна възраст (XI и XII клас). Предимствата на такава форма на обучение са много. Учениците получават заплащане (обикновено между една трета и половината от обичайната заплата) и придобиват практически опит по време на обучението си. В резултат на това те излизат подготвени на пазара на труда, имат възможност за стартиране на по-добра работна позиция срещу по-висока заплата. Тази форма на обучение оказва пряко влияние върху намаляването на младежката безработица с всички ползи, произтичащи от това. Редица европейски страни (Германия, Австрия, Швейцария) прилагат модела успешно (Nikolaeva, 2015). Дуалната система е позната и в Дания, Холандия, Унгария, Хърватия, Австралия, Китай, Казахстан и др. През 2015 г. в Република България стартира проект ДОМИНО -

Дуално Образование за Модерните Изисквания и Нужди на Обществото (EU Structural Funds, 2014), въз основа на подписано Рамково споразумение с Конфедерация Швейцария за периода 2015-2019 г. (2010). За опазване на здравето на учениците е важно в процеса на практическото обучение изпълняваните задачи и дейности от тях да са съобразени с възрастовите особености на подрастващия организъм. Редуването на учене и обучение чрез работа на младежи над 16, но под 18 години поставя редица изисквания пред професионалните гимназии и работодателите по осигуряването на здравословни и безопасни условия на труд.

Целта на настоящото изследване е да направи преглед на законодателството, настоящото състояние и свързаните с дуалното обучение в България трудово-медицинските проблеми.

Материали и методи Анализирани са законодателството, доклади и други документи, публикувани в периода 2012-2019 г., валидни към 2019 г., свързани с професионалното обучение в България.

Резултати и обсъждане

Законодателство. През 1999 г. е приет Закон за професионалното образование и обучение. Той определя условията за функциониране и развитие на системата на професионалното образование и обучение, институциите и партньорите в тази дейност и механизма за определяне на професиите по които ученици могат да бъдат обучавани дуално. Този закон измени и допълни Закона за народната просвета. При извършена проверка от Сметната палата през 2014 г. (Audit report No. 0300100515, 2016) е констатирано, че „През одитирания период (2012-2014 г.) дейностите на Министерството на образованието и науката не са в достатъчна степен ефективни за осигуряване на условия за провеждане на качествено и ефективно училищно професионално образование за потребностите на пазара на труда“. В подкрепа на тази констатация е проучване на Института за пазарна икономика (IME, 2015), което констатира, че 15% от фирмите в България не могат да си намерят подготвени кадри в сравнение с 7,4% от работодателите в ЕС.

Състояние. През периода 2000-2015 г. се наблюдава трайна тенденция на намаляване на учениците в професионалните училища с 26%, а на самите професионални училища със 7%. (IME, 2015). През 2014 г. в България има 394 професионални гимназии в които се обучават 125927 ученици (NSI, 2016). През 2017 г. има 359 професионални гимназии, като 60.2% от общия брой на учениците в тази образователна степен са момчета (MLSP, 2018). Професионалното обучение по швейцарски модел (DOMINO Project, 2019) започва през 2015 г. в 2 училища по 2 професии. През учебната 2018/2019 година по този проект в България се обучават 1600 ученици по 12 професии в 32 професионални гимназии. Обхванати са 8.9% от общия брой професионални гимназии в България. Предизвикателствата и проблемите, свързани с развитието на този вид обучение в България са много. Притесненията на работодателите са свързани с финансовите разходи и непознаване на законодателството - липсата на гаранция, че парите за инвестиране в обучение на кадри ще са оправдани – младежите ще останат да работят във фирмата; липсата на трудови навици и дисциплина у учениците и др. Обучаваните споделят, че понякога стажът им във фирмите е чисто формален и те не го практикуват реално или пък менторът не им обръща достатъчно внимание и не им показва какво представлява работата в реална среда; понякога им се дават задачи, които не са пряко свързани с професията, на която се обучават. (Gallup International, 2019; Marinova, 2019; Evtimova et al., 2019).

Трудово-медицински проблеми. Наемането на работещи на възраст между 16 и 18 години е предизвикателство. В България младият човек подлежи законодателно на специална закрила до навършване на 18 години (Labour Code, 1986). Учениците, навършили 16 години се приемат на работа след обстоен предварителен медицински преглед и медицинско заключение, че са годни да извършват съответната работа. За тези ученици трябва да има и разрешение от инспекцията на труда за всеки отделен случай. (Ordinance No. 6, 2006; Ordinance No. 1, 2015). В Закона (1999) са регламентирани функциите на Министерство на здравеопазването (МЗ), свързани с определяне на хроничните заболявания и физическите

увреждания, които са противопоказни при професионалното образование и професионалното обучение, по професии от Списъка на професиите за професионално образование и обучение. Разрешен е прием на максимум до 5 ученици със сензорни увреждания, с хронични заболявания и/или с физически увреждания и др. в 1 паралелка. Независимо от ясно определените функции на МЗ, на законодателно ниво се установяват пропуски: работната група към Националната агенция за професионално образование и обучение по *Концепция*-та *за разработване на списъка на професиите* включва представители на Министерството на образованието и науката, Министерството на труда и социалната политика, Националния статистически институт, Националната служба по заетостта, на работодателските и синдикалните организации, представени на национално равнище, но не включва представители на Министерство на здравеопазването. В този смисъл има сериозно подценяване на уязвимостта на подрастващите и възможните рисковете за здравето им в реална трудова среда, свързани с обучение по съответна специалност.

Благоприятно отражение на физическия труд върху организма на подрастващите може да се постигне само ако той е съобразен с възрастовите особености. Подрастващите са способни да издържат на мускулно усилие по-кратко време в сравнение с възрастните, като при тях мускулната издръжливост на статично и динамично напрежение са по-малки. Това води до по-бърза уморяемост на учениците при практическото обучение. Те са по-раними и с по-слаба адаптация спрямо фактори на работната среда извън хигиенните норми – микроклимат, шум, вибрации, химични вещества и смеси, йонизиращи лъчения и др., като за тези фактори на работната среда има ясно разписано законодателство (Ordinance No. 6, 2006). Ергономичните проблеми свързани с работната среда и трудовия процес също не са за пренебрегване. Необходим е правилен подбор на инструментите, съобразен с особеностите на тази възраст, например в дървообработването и машиностроенето. Те трябва да са изправни и обезопасени. Често инструментите за възрастни водят до претоварване на костно-мускулната система на учащите и по този начин до трудови злополуки. Височините на работните повърхности следва да са с възможност за коригиране, съобразени с височината на подрастващите, като за ученици с нисък ръст трябва да се предвидят допълнително поставки за краката. Машините е необходимо да са разположени успоредно на прозорците, на разстояние не по-малко от 1 метър. Производствената норма следва да се определя в процент или като част от нормата за възрастни работещи. Ръчната работа с тежести се преизчислява според възрастта и пола на обучаваните като еднократен товар, товар за работна смяна или тежест при манипулиране или при повторяемост на работните движения.

Според Шестото европейско проучване на условията на труд, най-често докладваният здравословен проблем, свързан с условията на труд в ЕС, са болките в гърба (43 %), следвани от мускулните болки в областта на врата или горните крайници (42 %), главоболието/преумората на очите и цялостната умора (35 %), мускулната болка в долните крайници (29 %), тревожността (15 %), нараняванията и кожните проблеми (по 8 % всяко) и проблемите със слуха (6 %) (Parent-Thirion et al., 2017). Ето защо е удачно представителят на МЗ в Управителния съвет и в експертната комисия по професионално ориентиране към Националната агенция за професионално образование и обучение да е експерт от областта на първичната профилактика: специалист по хигиена на детско-юношеската възраст или специалист по трудова медицина.

Заключение: В България има законодателство по отношение на дуалното обучение. Независимо от трайната тенденция за намаляване на учениците в професионалните гимназии са постигнати положителни резултати по проект ДОМИНО и е налице ангажираност на Министерство на образованието и науката за подобряване и популяризиране на този вид образование сред подрастващите. Въпреки това, много производствени компании все още отказват да наемат ученици за обучение в реална работна среда. Необходимо е да се генерира взаимно доверие между институциите и

бизнеса, с активното участие на представители на Министерство на здравеопазването, за да се гарантират безопасни и здравословни условия на труд, осигуряващи правилно развитие на подрастващите, в условията на дуалното обучение.

Литература:

Audit report No. 0300100515 on the performance audit of Vocational Education for Employment for the period from 01/01/2012 to 31/12/2014 Bulgarian National Audit Office, 2016 (Bg)

BG051PO001-3.2.03 Project. Management for effective vocational education. Analysis of the effectiveness of the existing state of the vocational education system. Available at: https://www.mon.bg/bg/2160 (Bg)

DOMINO Project. 2019. Available at: https://dominoproject.bg/en/home-page/about-us (Bg)

EU Structural Funds, 2018. Available at: https://www.eufunds.bg/archive2018/index.php/bg/2017-05-29-13-25-40 (Bg)

Evtimova P., N. Georgiev, P. Zlatarska. Dual education. Practical Guide. FoliArt Ltd., Dobrich, 2019, Dualno-obuchenie-practichesko-rakovodstvo-BG.pdf (Bg)

Framework Agreement between the Government of the Republic of Bulgaria and the Swiss Federal Council Concerning. The implementation of the Bulgarian-Swiss Cooperation Programme to reduce Economic and Social Disparities within the Enlarged European Union. State Gazette, No. 96/2010. (Bg)

Gallup International. Study of knowledge, attitudes and practices in Bulgarian companies and schools regarding dual vocational education and training (VET), as well as information on the impact of DOMINO project on the knowledge, attitudes and practices related to VET in companies and schools, participating in the project. Report, Sofia, 2019. Available at: https://dominoproject.bg/dokumenti (Bg)

Institute for Market Economics. Vocational education and employment. Strengths, weaknesses, opportunities and dangers. 2015. Available at: https://epale.ec.europa.eu/bg/resource-centre/content/profesionalno-obrazovanie-i-zaetost-predimstva-slabosti-vzmozhnosti-i (Bg)

Labour Code. State Gazette, No. 26 & 27/1986. (Bg)

Marinova T. The effect of the dual. Az-buki Weekly. 2019; Available at: https://press.azbuki.bg/en/news/2019/ed4116-2018-2/efektat-ot-dualnoto/(Bg)

National Statistical Institute. Education in the Republic of Bulgaria in the school year 2014/2015. Available at: https://www.nsi.bg/sites/default/files/files/pressreleases/Education2014_BYR0D7B.pdf (Bg)

Nikolaeva N. How does dual education in the world work? Analysis. Investor.bg. 2015. Available at: https://www.investor.bg/analizi/85/a/kak-raboti-dualnoto-obrazovanie-po-sveta-191431/?page=1 (Bg)

Ordinance No. 1 of September 8, 2015 on the Terms and Conditions for Conducting Work-Based Training (Dual Training System). State Gazette, No. 70/2015. (Bg)

Ordinance No. 6 of July 24, 2006, on the Conditions and Procedures for Granting Work Permits to Persons Under the Age of 18. State Gazette, No. 64/2006. (Bg)

Parent-Thirion A, I. Biletta, J. Cabrita, O. Vargas, G. Vermeylen, A. Wilczynska, M. Wilkens. Eurofound (2017), Sixth European Working Conditions Survey – Overview report (2017 update), Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2017.

Report for 2017 on the implementation of the updated national strategy for population demographic development in the Republic of Bulgaria (2012-2030) MLSP, Sofia, 2018 (Bg)

Vocational Education and Training Act. State Gazette, No. 68/1999. (Bg)

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ПРОБЛЕМЪТ ОТНОСНО ПРИЛАГАНЕТО НА КОНСЕРВАТИВЕН ИЛИ ТЪЛКУВАТЕЛЕН ПОДХОД ПРИ ОПРЕДЕЛЯНЕ НА МЕДИКО-БИОЛОГИЧНИТЕ ПРИЗНАЦИ НА ТЕЛЕСНИТЕ ПОВРЕДИ В РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Светлозар Спасов
Медицински университет – гр. Пловдив,
Катедра по съдебна медицина и деонтология

THE PROBLEM ABOUT APPLYING OF CONSERVATIVE OR INTERPRETATIVE APPROACH IN DETERMINING THE MEDICO-BIOLOGICAL SIGNS OF BODY INJURIES IN REPUBLIC OF BULGARIA

Svetlozar Spasov
Medical University Plovdiv,
Department of Forensic Medicine and Deontology

Abstract: The texts, written in the Criminal Code of Republic of Bulgaria about body injuries, have not been changed for many years, and this fact makes the practice of their assessing also constant. Unfortunately, some of clarifications about body injuries are ambiguous, others are totally incomplete from medical point of view and they are often insufficient to work with them. Over the time, medical science and practice have improved and this fact has a direct effect over the diagnostic and healing process, the duration of the treatment, the achievement of better or impossible therapeutic results in the past. The main discussion is about the right of the forensic doctor to ignore the legal dogma and to interpret the written imperative texts. An actual question is whether conservative or new approach is the right option for determining of any body injury. It is known that every difference will lead to a different result, which is not acceptable from a legal point of view. It is time to be reassessed the written legal documents and unwritten rules for the determination of body injuries by lawyers and forensic doctors, according to the actual problems about the moment of determining the body injuries, the imperativeness of the texts included in the Criminal code, the effect of medical care, the hypothetical development of any trauma without any medical assistance and many other theoretical and practical problems.

Key words: conservative approach, interpretative approach, determination, medico-biological signs, body injuries

Въведение- Юридическият термин „телесна повреда” е със сравнително ясна дефиниция и не е необходимо да се прави словесна и смислова дисекция на смисъла на това

понятие. В правната наука, независимо от множеството обсъждания на термина в миналото е достигнато до едно известно определение, което е общоприето и то е:" Телесна повреда е противоправно и виновно увреждане на организма на друго лице в анатомично, функционално или естетично отношение или нарушаване на доброто му самочувствие чрез физическа болка или страдание. Не е престъпление телесно увреждане, извършено при медицинска операция, необходима за здравето и живота.". Телесните повреди в Наказателния кодекс на Република България са непроменими от дълги години, което обуславя практиката за определянето им също да е константна (3). В последните две десетилетия се установяват сериозни различия в разбиранията на специалистите по съдебна медицина при определяне на телесните повреди по някои медико-биологични признаци (1,2,5,6). Тези различия са резултат от нееднакви до противоречиви тълкувания на признаците. Това създава различни квалификации на сходни увреждания в съдебномедицинската практика.

Дискусия- Телесните повреди са със сериозен относителен дял в съдебната практика от раздела „Престъпления против личността" (3). От тук изхожда и необходимостта на разследващите органи и на съдебната система да използват специалисти със специални знания по медицина, които да помогнат на правника да се ориентира в сложната медико-биологична материя за да квалифицира инкриминираните увреждания, които да намерят своето място при въздаване на справедлива присъда по тези казуси. Експертизите за определяне на вида и характера на телесната повреда са основен дял от съдебномедицинските експертизи, както на живи лица, така и на трупове. Експертизите най-често са по писмени данни и на живи лица. Нормативната основа за определяне на телесните повреди по Наказателния кодекс е сравнително кратка и ясна. Съществуват два нормативни документа – НК и Постановление № 3 на Върховния съд на НРБ от 1979 година, което от своя страна внася някои уточнения и конкретизира частично текстовете от НК (3,4). За съжаление, част от уточненията са двусмислени, други са неиздържани напълно от медицинска гледна точка и често са недостатъчни за аргументация при работа с тях. С времето медицинската наука и практика претърпяха промени, които оказват пряко въздействие върху диагностично-лечебния процес, продължителността на лечението, постигането на по-добри или невъзможни в миналото лечебни резултати. Възниква и става актуален въпросът доколко съдебномедицинският експерт има право да заобикаля правната догма и да внася свое тълкуване в записаните императивни текстове. Актуален е също въпросът дали запазването на консерватизма или нов подход е уместното решение при определяне на телесните повреди. Известно е, че различието ще породи и различни резултати, което е недопустимо от правна гледна точка.

В съдебномедицнската експертна дейност освен по принципа, подобен на „правния обичай" се използват почти като нормативен документ също настолните ръководства за определяне на телесните повреди на известни съдебномедицински експерти, писали монографии на тази тема (проф. С.Раданов, доц. П. Лисаев, д-р К. Печилков, както и монографични трудове на юристи) (1,2,5). В тези ръководства е изразено мнението на тези експерти по конкретиката на определяне на вида и характера на тересните повреди, като в техните мнения съществуват и сериозни различия.

Несъмнено за по-голямата част от медико-биологичните признаци в страната съществува утвърдена практика, основана на посочените базови нормативни документи и съществени различия в експертните мнения няма. Налице са обаче и значими различия по

сходни казуси поради различно тълкуване на медико- биологичните признаци, което представлява проблем в съдебномедицинската експертна дейност (6).

Според нас това изисква стриктно спазване на буквата на двата посочени по-горе нормативни документа, касаещи вида и характера на телесните повреди. Разширяването или стесняването на тълкуването на текста би довел до промяна на смисъла и общата концепция на телесните повреди в Р. България и е в правото единствено на законодателя или на правника в подзаконови нормативни документи. Балансът на текстовете на тежките, леките и средните телесни повреди е изключително важен, както по отношение на елементарната житейска справедливост при решението за наказание, така и по отношение на оформянето на сравнително идентична практика на експертите при сходни по характер казуси.

Сам по себе си медико- биологичният признак не е диагноза, а всъщност е резултат от въздействието на външни фактори върху човешкото тяло. Това мнение не е еднозначно прието в правните среди и е обсъждано от юристи, които имат различни мнения за естеството на тези признаци и за самите телесни повреди. Медицинската същност на телесната повреда е обект на експертиза, като вещото лице има задача да подпомогне правника в обяснението на причиненото увреждане, неговият вид, степен на увреждане на здравето, здравни последици за пострадалия. Практически преди или след аргументацията си експертът посочва текста на медико- биологичния признак, който счита, че е налице в конкретния казус. Това предопределя в значителна степен и процесуалния изход по казуса.

Извършено съдебномедицинско проучване установява, че е очевидно разделението на експертите по този въпрос, със съответен резултат- преценка на едни и същи медицински казуси като различни по тежест телесни повреди- средна или тежка телесна повреда. Тази тенденция в страната е дълготрайна, което означава, че съдиите в страната произнасят различни по тежест присъди за сходни деяния. Това е правно и съответно и експертно недопустимо.

Ключов момент и съществена задача за съдебномедицинската експертна общност е да обсъди и приеме едно от схващанията и аргументацията като по-правилни и да го прилага в практиката си. Съществена трудност за постигането на тази цел е експертната самостоятелност на всеки от съдебномедицинските експерти в практическата работа. Това води до извода, че се налага правникът да реши този въпрос в съответен нормативен документ.

В съдебномедицинската експертна дейност се зараждат идеи за обединяване на два различни по тежест медико- биологични признака: „разстройство на здравето, временно опасно за живота" и „постоянно разстройство на здравето опасно за живота" да бъдат обединени в един „ разстройство на здравето, опасно за живота", което да е в текста на чл. 128 от НК. Това подлежи на обстойно обсъждане и решение от страна на законодателя с помощта на специалисти по медицина, поради факта, че би довело до диспропорции в тежестта на наказанието по този признак при съпоставката му с останалата част от признаците.

Дискусия в съдебномедицинската експертна дейност буди и въпросът какво се включва в понятието „здраво съзъбие". Дори липсата на един зъб преди травмата променя в определена степен дъвченето и говоренето. Това от своя страна поражда въпроса дали функцията на дъвченето и говоренето преди това е била увредена и новото увреждане не е

толкова значимо и е без практическа стойност ? И тук имаме различни тълкувания и съответно различни медико- биологични признаци.

В съдебномедицински експертизи се срещат и текстове, незаписани в нито един от посочените императивни документи: разстройство на здравето, временно и неопасно за живота. В Постановление № 3 е уточнено:"... 22. Под разстройство на здравето извън случаите на чл. 128 и 129 НК следва да се разбират всички увреждания, които не са завинаги, постоянни, продължителни, трайни или временно опасни за живота." Т.е посоченият по-горе текст е измислен от някои съдебномедицински експерти. Да, той е уточняващ, но не е медико-биологичен признак по Наказателния кодекс. Записаните текстове в чл. 130 от НК са ясни и следва да се изписват с коректните им текстове. Крайно време е да се разбере, че разстройство на здравето, извън случаите на чл. 128 и 129 е медико- биологичен признак, а не юридически термин, който експертът не употребява, използвайки обяснителни формулировки.

В тази насока могат да се посочат и други медико- биологични признаци, които се определят с различия при сходни казуси и които пораждат описаните по-горе проблеми. Експертът няма право да променя правната същност на медико- биологичния признак, както тя е определена от законодателя или правника, а следва стриктно да я прилага в експертната си дейност.

Втори основен въпрос, на който трябва да се обърне внимание е един текст от Постановление № 3, който се спазва до определена степен от експертите, но често поражда сериозни проблеми в експертната дейност. Това е текстът:"... Слепота е налице, когато увреденият престане да възприема и да разпознава заобикалящата го среда с едното или двете очи от най-близко разстояние, без да е необходима абсолютна невъзможност за възприемане на светлинни дразнения. Състоянието на слепота в едното или с две очи трябва да е постоянно. Това изискване е налице, когато загубата на зрителната функция с от такъв характер, че тя не може да се възстанови. Подобренията, които настъпват във времето или в резултат на лечението, не се вземат пред вид при квалификацията на деянието."

Тъй като въпросът за подобренията във времето или в резултат на лечението са записани единствено и само в т. 3, касаеща слепотата, възниква въпросът само за този медико- биологичен признак ли се касае тази норма или експертите я прехвърлят автоматично и върху всички останали признаци. Необходимо е тълкуване от правник на този сериозен експертен проблем. Настъпило е време за уточняване и на преценката на оказаната медицинска помощ и изискването тя да не бъде отчитана, при преценката на медико- биологичния признак. При съвременната организация на здравеопазването в страната почти няма случаи на неоказана медицинска помощ, която в огромния си процент е успешна. В експертната практика има казуси, при които е определена тежка или средна телесна повреда, като по казуса опасността за живота изобщо не е проявена, поради своевременната и квалифицирана лекарска помощ.

Изпадането в хипотетични разсъждения, какво би се случило и как би протекло увреждането /травмата/, ако не беше лекувана е също експертен проблем. Нерядко съдебномедицинският експерт е принуден към неприемливото поведение да търси казуси от войните във Виетнам, Корея, Втората световна война за да установи дали е налице самоизлекуване при дадено увреждане или заболяване /напр. при перитонит/, дали има оцеляване при срязване на магистрален съд и често се натъкваме на факти, че са се

самоизлекували- състояния, които ние приемаме за безусловно смъртоносни. Тази хипотетичност, внесена в съдебномедицинските експертизи е недопустима.

Друг проблем в практиката е оценката на оказаната лекарска помощ и на определянето на медико- биологичните признаци на тази база. Редно е интерпретацията на медико- биологичните признаци да е базирана на обективните, а не хипотетични здравни последици за пострадалия, което несъмнено отново е правен проблем и следва да се реши от юристите. На трето и последно място считаме, че различията в съдебномедицинските заключения по сходни казуси трябва да бъдат сведени до минимум. Аргументите в полза на едно мнение или на друго такова могат да бъдат систематизирани в четири опорни точки.

Първо: повтарящото определяне на медико- биологичния признак се възприема в съзнанието на правника и субектите на правото като правилно, поради което те го приемат и се съобразяват с него.

Второ: трайна практика се следва, тъй като съдиите не желаят съдебните им решения да бъдат отменяни при обжалване от горната инстанция.

Трето: трайната практиката създава предвидимост у субектите на правото за това какво ще бъде правното разрешение на даден въпрос при тълкуване на дадена разпоредба, което създава доверие в самата система, което гарантира и правната сигурност.

Четвърто: трайната практика осигурява еднаквото приложение на закона спрямо всички субекти като значим принцип в правовата държава.

Заключение- Въз основа на гореизложеното могат да се направят следните кратки изводи по темата: 1. Определянето на медико- биологичните признаци по нашия Наказателен кодекс следва да е при стриктно спазване на буквата на двата единствени нормативни документа, които ги третират. 2. Налице са проблеми при експертното определяне на медико- биологичните признаци, които трябва своевременно да бъдат преоценени от правника- от 1979г. са изминали близо 40 години и немалко от текстовете на посочените документи подлежат на съвременна преоценка.

До настъпването на този момент експертната общност би следвало да направи опит да уеднакви мненията си по проблемните медико- биологични признаци при зачитане на свободата и независимостта на експертното мнение. Експертът има право на самостоятелни решения и мнения, но когато те бъдат подкрепени и от съдебномедицинската общност, тяхната правилност и обоснованост са с по-голяма тежест. Време е да се проеоценят някои писани правни документи и неписани правила за определяне на телесните повреди от юристи и медици по отношение на момента на определяне на телесната повреда, императивността на текстовете в НК, влиянието на оказаната медицинска помощ, т.нар. „приравняване" на определени увреждания, хипотетичността на развитието на дадена травма без оказване на лекарска помощ, неминуемостта на настъпване на определен лечебен резултат или смърт и много други теоритични и практически проблеми.

Литература-

1. Лисаев, П. 2010. Съдебномедицинска експертиза на телесните повреди. Издателство Сиби.

2. Раданов, С. 1999. Телесните повреди по Наказателния кодекс на Република България. Медико- биологична характеристика. Съдебномедицинска експертиза. Издателска къща Siela.
3. Наказателен кодекс на Република България.
4. Постановление № 3/1979г. на Пленума на ВС.
5. Печилков, И. 1975. Телесните повреди по Наказателния кодекс на Република България. Издателство Христо Г. Данов.
6. Цръичев И, Спасов С. Съдебномедицинска оценка на мозъчното сътресение и мозъчната контузия като телесна повреда- законова уредба и експертната практика. Journal Science and Technologies. Volume VII, 2017, Number 1: Medical Biology Studies, Clinical Studies, Social Medicine and Health Care

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

КРЪСТОСАНА РЕАКТИВНОСТ МЕЖДУ ПОЛЕН И ХРАНИТЕЛНИ АЛЕРГЕНИ - КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Татяна Григорова*, Румяна Григорова**
***МИ на МВР-София, ** Студентска поликлиника-София**

CROSS-REACTIVITY BETWEEN MUGWORT AND FOOD ALLERGENS

Tatyana Grigorova*, Roumyana Grigorova**
***Medical Institute of Ministry of Interior-Sofia, ** Student policlynic-Sofia**

Abstract: Mugwort is the most important representative of the *Asteraceae family and* is one of the main causes of allergic reactions in Europe. Mugwort pollen frequently causes allergic rhinitis and asthma symptoms in sensitized individuals during the mugwort pollen season. Exept that during the pollen season people with mugwort allergy may notice their symptoms worsening, they may experience oral allergy symptoms when eating foods that contain proteins similar to those found in mugwort. This phenomenon is known as cross-reactivity between mugwort pollen and food allergens. Cross-reactivity is an immune-mediated phenomenon of an IgE antibody recognizing, binding, and inducing an immune response to similar allergenic molecules (homologues). The symptoms of ranging from oral allergy syndrome (OAS) to severe anaphylaxis. We present a clinical case with several severe episodes of anaphylaxis a manifestating the pollen-food allergy syndrome, which were completely preventable in a timely and correct diagnosis.
Key words: mugwort, oral allergic syndrome

Увод: Кръстосаната реактивност има важни последици при някои имунни разстройства, включително алергични и автоимунни заболявания, които могат да повлияят както диагностичния, така и терапевтичния подход. Един от най-честите синдроми на кръстосана реактивност е синдромът „полен-храна“, при който пациентът е сенсибилизиран с полен чрез дихателните пътища и проявява алергична реакция към хранителен антиген със структурно сходство с полена. (Işık S,2014). Синдромът „полен-храна“, наричан още и орален алергичен синдром(ОАС), е ИгЕ (имуноглобулин Е) медиирана алергична реакция, която се изявява обичайно след консумация на пресни плодове и зеленчуци при пациенти с алергия към полени поради кръстосана реактивност между полени и растителна храна(Ivković-Jureković I., 2014). Проявява се със сърбеж в устата и гърлото, оток на устните и езика още при непосредствения контакт на оралната мукоза с ядки, сурови плодове или зеленчуци. Честотата на ОАС сред пациентите с полиноза е 5-8% (Muluk NB, 2018), като 1-2% от тях проявяват и екстремни алергични реакции – анафилаксия. Проявите на ОАС обаче се съобщават в 72% (Deng, S., 2019) при пациентите с полиноза, дължаща се на сенсибилизация към пелин. Поленът на пелина е една от най-честите причини за алергичен рино-конюнктивит и астма през лятото(Deng, S., 2019) и една от главните причини за алергии в Европа(Ukleja-Sokołowska N, 2018; van der Valk JPM, 2017; Gruber P, 2009). Освен сезонните изяви на ринит и/или конюнктивит или поленова астма, пациентите с алергия към пелин могат да развият и алергични реакции към плодове,

зеленчуци, ядки, подправки, включително ОАС, уртикария, ангиоедем и рядко дори анафилаксия (Ukleja-Sokołowska N, 2018; Sugita Y., 2016).

Представя се клиничен случай на пациентка с алергичен ринит и сенсибилизация към пелинов полен с провокирани от храни 2 анафилактични шока, които биха били напълно предотвратими при правилно и своевременно поставена диагноза и дадени указания на пациента, предвид и факта, че проявите на ОАС при пациентката започват постепенно във времето, първоначално са леки, ограничени само в оралната мукоза.

Клиничен случай: Представяме проследяване в продължение на една година на пациентка, 39-годишна жена преживяла 2 епизода на тежка анафилактична реакция. Пациентката е с анамнеза за сезонен алергичен ринит. Първата тежка проява на анафилаксия е анафилактичен шок, наложил лечение в отделение по реанимация и анестезиология. Изявата на анафилактичен шок е провокирана не от консумация на храна, а от контакт с плод киви. Пациентката искала да измие и нареже плода за детето си, взела плода, задържала го за кратко, защото било по-меко от обикновено и леко го размачкала. Месец по-късно след консумация на храна в ресторант - пица с наденица, чушки и зелени подправки, получава втори анафилактичен шок. Пациентката съобщава данни за алергичен ринит с над 10 годишна давност, които се потвърждават от представената медицинска документация. Първоначално пациентката е получавала симптоми на алергичен ринит през късна пролет и ранно лято, с типичните за полинозен риноконюнктивит оплаквания - бистра водниста хрема, сърбеж в носа и лек сърбеж в очите, които бързо отзвучавали за 1-2 седмици и добре се повлиявали от приема на антихистамини. Давността на алергичния ринит не може да бъде определена точно, тъй като първоначалната изява на заболяването е с леки симптоми на сърбеж в очите, хрема и обща отпадналост, отзвучавали за около седмица и пациентката ги възприемала като простуда. Постепенно алергичният риноконюнктивит се изменял по тежест и продължителност и оплакванията ставали и по-тежки, и по-продължителни, станали по-изявени и проявите отстрана на очите. На пациентката са и били провеждани, кожно-алергични проби с данни за сенсибилизация към групов летен полен (божур, мак, булчино цвете, шипка, коноп, маслинка, папур, лайка) и къснолетен полен (париетария, киселец, щир, лобода, пелин, живовляк, лапад, коприва). Провеждала е лечение с антихистаминови препарати. По социални причини пациентката работила през летните месеци на няколко последователни години като берачка на плодове във Великобритания. Оттогава започват първите оплаквания със специфични леки прояви на ОАС – сърбеж и дразнене в устата и гърлото, сърбеж по устните и ушите, съпроводени от леки отоци на устните. Първоначално оплакванията се провокирали от консумация на праскова, нектарина, впоследствие на круша, а по-късно и при консумация на ядки (фъстъци). Всеки следващ епизод ставал все по-тежък - с прояви на уртикария, ангиоедем, затруднено дишане, симптоми от страна на гастро-интестиналния тракт до първата изява на анафилактичен шок, провокирана от контакт с киви (само задържано и леко размачкано в ръце) и месец по-късно след консумация на храна в ресторант. Тъй като двата епизода на анафилаксия са през два последователни месеца, първоначално проведохме изследване само на специфични IgE. Проведено е изследване на специфични имуноглобулини Е за пшенично брашно, ръжено брашно, фъстък, лешник, бадем, ябълка, кайсия, морков, картоф, целина, ливадна тимотейка, бреза, лук, горчица, анасон, дивисил, ягода, личи, смокиня и див пелин. Установиха се данни за сенсибилизация към пелин (++ ; 49 U/ml при референтни стойности 0.35-0.7 U/ml). Пациентката получи разяснения за естеството на заболяването си, за неговия ход и прогноза. Назначено беше лечение на алергичния ринит за поленовия сезон. Пациентката беше обучена за самопомощ и работа с устройство за самоинжектиране на адреналин (Anapen). Дадени бяха указания за хигиенно-диетичен режим и списък на храни и подправки, които не бива да консумира. С пациентката беше обсъдено провеждане на алерген-специфична имунотерапия, но поради високата за пациентката цена алерген-специфична имунотерапия не беше стартирана. На по-късен етап бяха проведени и кожно-алергични проби за храни с данни за сенсибилизация към краве

мляко и сирене, фъстъци, соя, праскови и фасул. За периода на проследяване пациентката еднократно е получила прояви на орален алергичен синдром, като проявите са били ограничени основно в оралната област. Провокирани са от дегустация на зелен боб яхния и с дадените указания за лечение и самопомощ симптомите са отзвучали без прояви на анафилаксия. Проявите на алергичен риноконюнктивит са били овладяни с дадените указания за приложение на антихистамини и назален кортикостероид, като продължителността на оплакванията е била по-кратка на фона на провежданото лечение в сравнение с предходната година.

Обсъждане: Дивият пелин(Artemisis vulgaris) е широко разпространено многогодишно растение, характерно за Азия и Европа, среща се и като плевел в Северна Америка. Пелинът е една от главните причини за алергии в Европа(Ukleja-Sokołowska N, 2018; van der Valk JPM, 2017; Gruber P, 2009). Съобщава се, че при пациенти с полиноза, сенсибилизирани към пелин, са установявани тежки анафилактични реакции при консумация на храни – манго (Ukleja-Sokołowska N, 2018), броколи и горчица(Sugita Y., 2016). Известни са и описани синдроми като целина-пелин-подправки, пелин-праскова и пелин-лайка (Egger M., 2006). Съществуват и географски различия по отношение на ОАС – в Северна и Централна Европа ябълката и лешникът са най-честите храни, причиняващи реакции, поради сенсибилизация към брезов полен (Geroldinger-Simic M, 2011), а в Турция, предвид преобладаващата сенсибилизация към треви и плевели, храните, най-често провокиращи ОАС са киви, праскова, пъпеш и диня. (Özdemir,2018). Многобройните провокиращите фактори в представения случай – праскова, киви, круша, фъстъци са описвани в литературата, а по отношение на кръстосаната реактивност с киви съществуват данни, за съществената роля на този плод за провокацията на ОАС при пациентите с полиноза в съседна Турция(Özdemir,2018). Много от пациентите страдат едновременно от алергии с различен произход (например към липопротеини, дефенсини, профилини)(Ukleja-Sokołowska N, 2018). Молекулните механизми и причините за кръстосана реактивност при различните храни са обсъждани в научната литература. (Skypala, 2019, Rodríguez del Río P, 2018). Особеност на представения случай са тежките анафилактични реакции - например при контакт с киви, дори без консумация на плода, както и провокация от консумация на термично обработена храна. При пациентката са установени повишени нива на IgE антитела за пелин и КАП с положителна реакция и към фасул, праскова, фъстъци, което корелира с клиничните прояви. Следва да се има предвид и че проучвания установяват голяма концентрация на алергените на повърхността на плодовете и зеленчуците (Pyee,1994.), с което може да се обясни провокираната анафилактична реакция от мануалния контакт с киви. Предполагаме, че проявите на анафилаксия при пациентката в представения случай, може да са свързани и с липид-трансферните протеини (ЛТП), предвид данните за провокация от консумация на праскова и от термично обработена храна. Представеният случай демонстрира и възможните многоаспектни проблеми при пациентите с ОАС и прояви на тежка анафилаксия. Ограниченият достъп до специалните устройства за самоинжектиране на адреналин от пациента представлява съществен проблем при болните с непредвидими провокиращи агенти, време и място на изява на анафилактични реакции. Освен влошеното качество на живот при пациентите с ОАС(Konstantinou GN, 2008*)*, стресът за непредвидими реакции от контакт с храна, за мястото и времето на изява на анафилаксия, на практика причиняват и затруднения при приготвяне на храната дори за семейството, а в случая е налице и сериозен социален проблем, поради необходимост от професионалната преориентация на пациентката. Квалификациите, които пациентката има са свързани с работа в хранително-вкусовата промишленост и за заетост свързана с приготвяне и продаване на храни, но наличието на хранителна алергия прави невъзможна такава професионална реализация. Същевременно опитите на пациентката да работи на различни позиции в шивашката промишленост водят до обостряне на съществуващия алергичен ринит в запрашената с текстилен прах работна среда, наличието на заболяване на опорно-двигателния апарат (вродена луксация на тазобедрената става) силно затруднява и

ограничава възможностите за трудова заетост, а след работа като сезонен работник (берач на плодове) е изявата на ОАС и на анафилактичен шок.

Заключение: Представен е клиничен случай на рядка и тежка проява на анафилаксия при пациент с ОАС - 2 анафилактични шока, единият от които провокиран само от мануален контакт с плод. През едногодишния период на проследяване при пациентката няма изяви на анафилаксия, което е основание да приемем, че при правилно и своевременно поставена диагноза с дадени указания на пациента с ОАС, при спазени от пациента указанията за поведение, самопомощ и лечение, изявата на анафилаксия е напълно предотвратима. Същевременно представеният случай поставя освен проблеми за промененото качество на живота и за редица сериозни социални проблеми, свързани с възможна наложителна промяна на професионалната реализация и затруднения за пациента за осигуряване на лечение и профилактика в препоръчвания обем.

Литература:

Deng, S., Yin, J. Mugwort Pollen-Related Food Allergy: Lipid Transfer Protein Sensitization and Correlation With the Severity of Allergic Reactions in a Chinese Population, Allergy Asthma Immunol Res. 2019 Jan; 11(1): 116–128.

Egger M., Mutschlechner S., Wopfner N., Gadermaier G., Briza P., Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. Allergy. 2006; 61(4): 461–476.

Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, Ebner C, Egger C, Greiderer A, et al. Birch-pollen related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127:616-22

Gruber P, Gadermaier G, Bauer R, et al. Role of the polypeptide backbone and post-translational modifications in cross-reactivity of Art v 1, the major mugwort pollen allergen. Biol Chem. 2009;390:445–451.

Işık S, Arıkan-Ayyıldız Z, Çağlayan-Sözmen Ş, Fırıncı F, Tuncel T, Karaman Ö, Uzuner N.Cross-reactivity syndromes: presentation of two cases and review of the literature, Turk J Pediatr. 2014 May-Jun;56(3):291-4.

Ivković-Jureković I. Oral allergy syndrom, Acta Med Croatica. 2014 Jun;68(3):283-7

Konstantinou GN, Grattan CE, Food contact hypersensitivity syndrome: the mucosal contact urticaria paradigm, Clin Exp Dermatol. 2008 Jul;33(4):383-9

Muluk NB, Cingi C. Oral allergy syndrome. Am J Rhinol Allergy. 2018 Jan 1;32(1):27-30.

Özdemir SK, Özgüçlü S. Asian Pac J Allergy Immunol. 2018 Jun;36(2):77-81. doi: 10.12932/AP0881.Pollen food allergy syndrome in Turkey: Clinical characteristics and evaluation of its association with skin test reactivity to pollens.

Pyee J., Yu H., Kolattukudy P. E. Identification of a lipid transfer protein as the major protein in the surface wax of broccoli (Brassica oleracea) leaves. Archives of Biochemistry and Biophysics. 1994;311(2):460–468.

Rodríguez del Río P, Díaz-Perales A, Sánchez-García S, Escudero C, Ibáñez MD, Méndez-Brea P, Barber D, Profilin, a Change in the Paradig, J Investig Allergol Clin Immunol 2018; Vol 28(1) : 1-12

Skypala IJ, Cecchi L, Shamji MH, Scala E, Till S Lipid Transfer Protein allergy in the United Kingdom: Characterization and comparison with a matched Italian cohort,. Allergy Feb. 2019.

Sugita Y., Makino T, Mizawa M., Shimizu T, Mugwort-Mustard Allergy Syndrome due to Broccoli Consumption. Case Rep Dermatol Med. 2016; 2016: 8413767.

Ukleja-Sokołowska N, Gawrońska-Ukleja E, Lis K, et al. Anaphylactic reaction in patient allergic to mango. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018; 14: 78.

van der Valk JPM, El Bouche R, van Wijk RG, et al. Low percentage of clinically relevant pistachio nut and mango co-sensitisation in cashew nut sensitised children. Clin Transl Allergy. 2017;20(7):8.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

СМЪРТ В РЕЗУЛТАТ НА ПАДАНЕ ПО СТЪЛБИ

Биляна Милева, Методи Гошев, Мартин Ангелов, Александър Александров
Катедра по Съдебна медицина и Деонтология, Медицински университет – гр. София, България

ACCIDENTAL DEATH DUE TO FALLING DOWN STAIRS

Biliana Mileva, Metodi Goshev, Martin Angelov, Alexandar Alexandrov
Department of Forensic Medicine and Deontology, Medical University Sofia, Bulgaria

Abstract: Different types of accidents and injuries related to falling down stairs are often seen in forensic practice. Usually after falling victims stay alive, but with different and multiple injuries – severe fractures of the bones, laceration wounds, bruises, abrasions and contusions of the internal organs. The reported cases of death related to similar accidents are not so common, which is confirmed from our autopsy practice as well. The cause of death can be a severe trauma – isolated or combined or a combination between the traumas and the position of the victim after falling, which can lead to death due to positional asphyxia. We present a case of a male, found dead in front of a staircase in his apartment building. The body of the deceased was sent for an autopsy in the department of Forensic medicine and Deontology of Sofia. During the external examination of the body nothing unusual was noticed, except for a small staining with blood around the nostrils and mouth. With the opening of the cranial cavity, a severe traumatic brain injury with specific fractures of the central parietal area of the calvaria was observed. That kind of accident, like many others, is interesting for the forensic practice because it is important to determine not only the cause of death but also what led to this incident – was it homicidal, was it accidental and if so, was it due to a disease or was it due to loss of a coordination after consumption of alcohol or another substance?

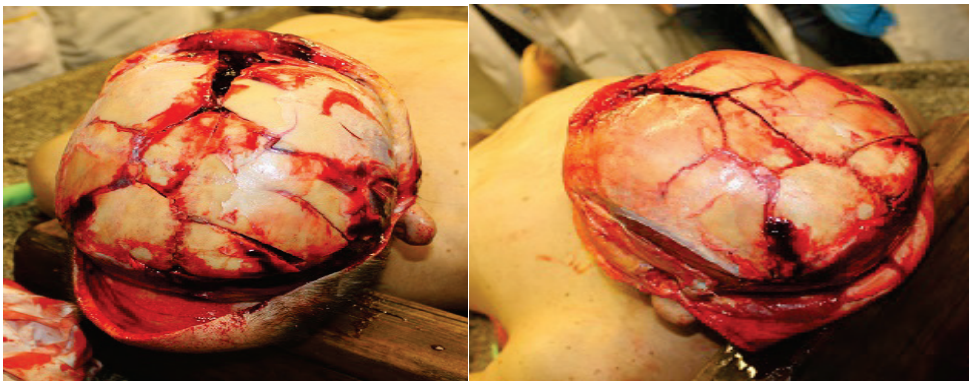
Keywords: accidental death, falling down stairs, forensic medicine, traumatic brain injury

Introduction: Fallings down stairs are frequently happening everywhere in the world, and people from different age groups are affected, but most commonly the victims are children or elderly people (Chatha et al., 2018). Most commonly victims stay alive, but with different and multiple injuries – severe fractures of the bones, laceration wounds, bruises, abrasions and contusions of the internal organs (Mitchell et al., 2013). According to our autopsy practice, it is not an unusual event a dead body to be found near stairs, but usually, after the examination of the victim's body, the cause of death happens to be a disease with or without isolated superficial

abrasion and/or bruises of the soft tissues to be discovered. In the literature when it comes to violent death near stairs, the primary causes of it are severe traumatic brain or spinal injuries (Behera et al., 2009). The lesions can be isolated or combined with the atypical position of the victim's body after falling which can block the air passage and lead to positional asphyxia (Doberentz et al., 2012). The circumstances of the falls are often unknown even if there is a witness to the accident. This is explained by the fact that the act of falling has instantaneously occurred and nobody can see the entire pattern of falling (Nagata, 2014). All too often the reason for the fatal falls is a defect in the construction of the stairs – broken or missing stair or parapet, as a result of which a person can slip, lose balance and fall. The reason for the loss of coordination may be associated with the person's health state and/or possible level and type of intoxication (Wyatt et al., 1999; Preuß et al., 2004).

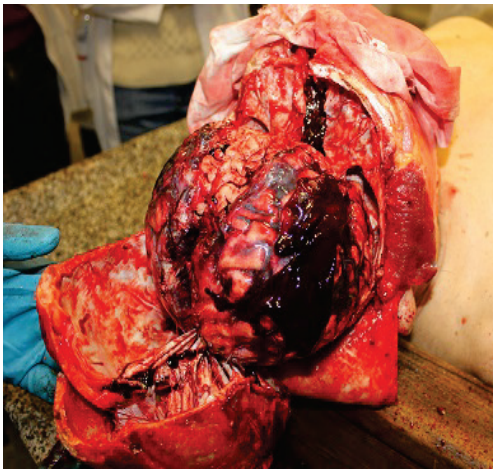
Material and methods: An autopsy was performed to establish the cause of death. The autopsy findings were photographed according to the standards of forensic photography. Full chemical analysis of blood and urine samples was carried out, with the methods of Gas Chromatography and UV-spectrophotometry.

Case presentation: An elderly man has been found dead in front of the stairwell in his apartment building. His face has been stained with blood, which raised some doubts that maybe this case happens to be a homicide. That suspicion has been the reason for the body of the deceased to be sent for an autopsy by the police at the clinic of Forensic medicine and Deontology of Sofia. During the external examination of the deceased, no traumatic injuries were noticed, only small staining with dried blood around the nostrils and the ear canal. Careful examination of the parietal area of the head showed a well-defined depression, the palpation of it showed the movement of the bones of the calvaria. The internal surface of the skull soft tissues was intensely bruised at the parietal area. In the parietal part of the skull, there was a centrally situated comminute fracture – looking like a spider's web – with fissured fractures radiating from the center.



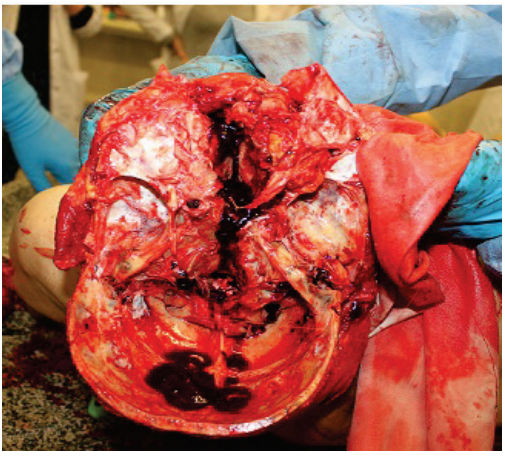
Pictures 1-2: Spider-web fracture of the skull roof

The meninges were intact, but the space between the dura and arachnoid membranes was filled with blood – subdural hematoma, as well as all over the space under the pia mater – subarachnoid hemorrhage. Collection of blood was found in the brain ventricles, as well as a massive brain contusion inside the two hemispheres of the brain.



Pictures 3-4: Subdural hematoma on the left and subarachnoid hemorrhage on the right

Another specific fracture of the skull was observed – this time situated on the skull base – a so-called "ring fracture" – a type of fissured fracture that encircles the base of the skull around the foramen magnum. A linear fracture was observed beginning from the region of "Sella Turcica" and continuing forward to the frontal part of the skull, in the middle compartment of the anterior fossa.



Pictures 5-6: Massive brain contusion on the left; Ring and linear fractures of the skull base.

No other injuries were noticed during the autopsy of the cadaver, even when the additional cuts to the back and extremities were performed. The reason of death was decided to be the severe traumatic brain injury.

During the forensic examination of the deceased blood and urine samples were taken for further toxicological tests. The results form that analysis showed highly elevated blood and urine levels of alcohol.

Discussion and conclusion: Based on the forensic examination of the corpse and the additional chemical analysis of the blood and urine samples, the following conclusions can be made:

- The spider-web fracture of the calvaria indicates contact with an object with a wide flat surface;
- The ring fracture of the skull base indicates that the vault of the skull is being driven against the spine, due to heavy blow over the vertex;
- No other injuries were observed on the body of the deceased;
- The person was under the influence of ethyl alcohol.

For both types of fractures of the skull to appear, a significant force of the blow is needed. According to our survey, the reconstruction of the events is as follows: The person was highly intoxicated with ethyl alcohol, which lead to loss of balance and his fall from approximately the top of the staircase. The fall happens with high velocity, which leads to him hitting his head with a great force in an object with a flat wide surface. According to the location of the fracture, in the central parietal area of the skull top, the most possible object is a wall opposite the stairs.

That kind of accidents, like many others, is interesting for the forensic practice because it is important to determine not only the cause of death but also what led to this incident – was it a homicide or an accident?

References:

1. Chatha, H., Sammy, I., Hickey, M., Sattout, A., & Hollingsworth, J. (2018). Falling down a flight of stairs: The impact of age and intoxication on injury pattern and severity. *Trauma*, *20*(3), 169–174. https://doi.org/10.1177/1460408617720948.

2. Mitchell S., Aitken S., and Court-Brown C. "The Epidemiology of Fractures Caused by Falls Down Stairs," ISRN Epidemiology, vol. 2013, Article ID 370340, 6 pages, 2013. https://doi.org/10.5402/2013/370340.

3. Behera C., Rautji R., & Dogra, T.D. (2009). Patterns of injury seen in deaths from accidental falls down a staircase: a study from South Delhi. *Medicine, Science and the Law*, *49*(2), 127–131. https://doi.org/10.1258/rsmmsl.49.2.127.

4. Doberentz E., Madea B. (2012). Positional asphyxia – Death in a head-down position after falling down stairs. Archiv für Kriminologie 230(3-4):128-36.

5. Nagata H. (2014). Case study on possible falling patterns of a fatal fall from stairs. Industrial Health 52, 432-438. DOI: 10.2486/indhealth.2014-0092.

6. Wyatt J.P., Beard D., Busuttil A. (1999). Fatal falls down stairs. Injury, 30(1), 31-34; DOI: https://doi.org/10.1016/S0020-1383(98)00191-0.

7. Preuß J., Padosh S.A., Dettmeyer R., Driever F., Lignitz E., Madea B. (2004). Injuries in fatal cases of falls downstairs. Forensic Science International, 141(2-3), 121-126. DOI:https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2003.12.016.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ПРЕДСТАВЯНЕ НА ДВА СМЪРТНИ СЛУЧАЯ СЛЕД ТЕЖКИ НАРАНЯВАНИЯ ОТ ВЕРИЖЕН И ЦИРКУЛЯРЕН ТРИОН

Методи Гошев, Биляна Милева, Мартин Ангелов, Александър Александров
Катедра по Съдебна медицина и Деонтология,
Медицински университет – гр. София, България

FATALITIES DUE TO CHAINSAW AND CIRCULAR SAW RELATED INJURIES – PRESENTATION OF TWO CASES

Metodi Goshev, Biliana Mileva, Martin Angelov, Alexandar Alexandrov
Department of Forensic Medicine and Deontology,
Medical University Sofia, Bulgaria

Abstract: Despite the mass use of different types of powered chainsaw, circular saw, and other similar machinery, the fatalities associated with them are surprisingly rare. Usually, there are accidents involving people using such machines at home, without taking all the necessary safety precautions. In the literature, authors have reported some homicidal and suicidal cases. We present two cases from our forensic practice related to death after severe injuries received as a result of the use of a chainsaw and a circular saw. The police provided us information from the crime scene and eyewitness testimony. This study aims to present, describe and compare the injuries from the different machinery by their localization, shape, size, depth, appearance of the margins and edges of the wounds and the underlying tissues and structures, as they are not so commonly seen in our practice.

Keywords: forensic medicine, accidental death, chainsaw, circular-saw.

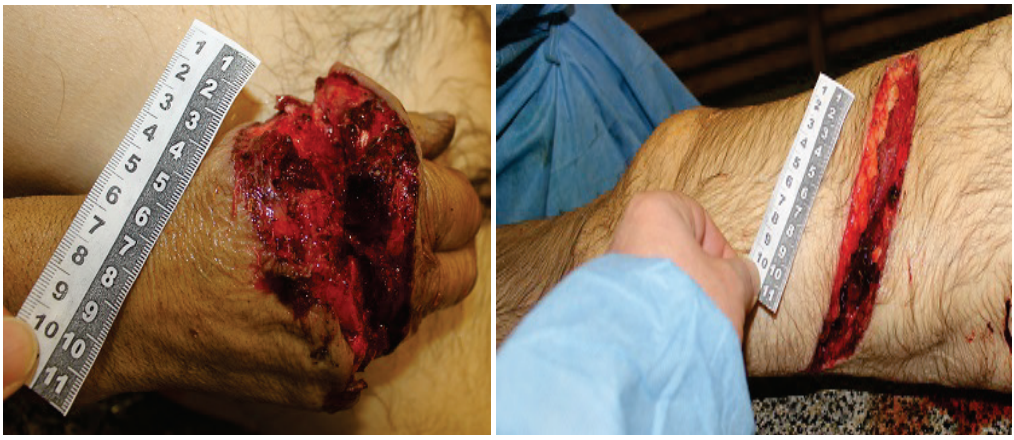
Introduction: Despite the mass use of different types of powered chainsaw, circular saw, and other similar machinery, the fatalities associated with them are surprisingly rare. In the literature, authors have reported some homicidal and suicidal cases. When it comes to homicidal cases, usually the chainsaws and other similar machineries were being used too for post-mortem dismemberment of the bodies. The aim of this is easier transportation and then for facilitation in the process of hiding the disarticulated body parts (Schyma et al, 2013). Suicides are reported to be rare and affect mainly people with schizophrenia or other types of psychotic disorders, or suffering from depression (Grellner et al., 2009, Asano et al., 2008, Janik et al. 2016). More commonly death related to the usage of this type of machinery is reported to be with accidental origin as other types of death due to sharp force trauma described in the literature (Mirchev et al. 2018). Usually, there are accidents involving people using such machines at home, without taking all the necessary

safety precautions or are caused by so-called “kickbacks” – when the rotating chain is stopped suddenly by contact with a more solid area, throwing the saw rapidly back towards the operator (Koechler et al. 2005). The above-mentioned was proven by our autopsy practice as well, fatalities due to usage of mechanized saws are extremely rare, mostly with accidental genesis.

Material and methods: An autopsy was performed to establish the cause of death. The autopsy findings were photographed according to the standards of forensic photography. Full chemical analyses of blood and urine samples were carried out, with the methods of Gas Chromatography and UV-spectrophotometry.

Case presentation: We present two cases, from our autopsy practice, of deceased men with severe injuries after the usage of mechanized saws – chainsaw and circular saw. The study aims to present, describe and compare the injuries from the different machinery by their localization, morphological appearance and the condition of the underlying tissues and structures, as they are not so commonly seen in our practice. The autopsies were performed at the Forensic and Deontology Clinic of Sofia.

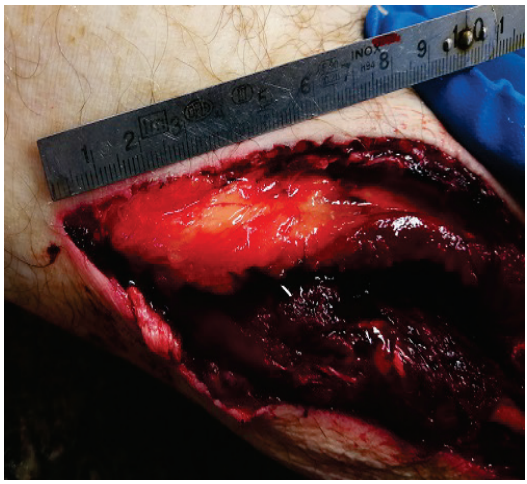
The first man died from severe injuries after the usage of a chainsaw. He was cutting a tree when he suddenly lost control over the machine, injuring both his right arm and his right leg. The examination of the wound of the right arm revealed that its margins were relatively uneven and discreetly abraded in some places. The wound had a considerable depth and all the bellow situated structures were affected – muscles, nerves, tendons, blood vessels, and all the metacarpal bones were cut.



Pictures 1-2: Wounds from the chainsaw affecting the hand and the leg.

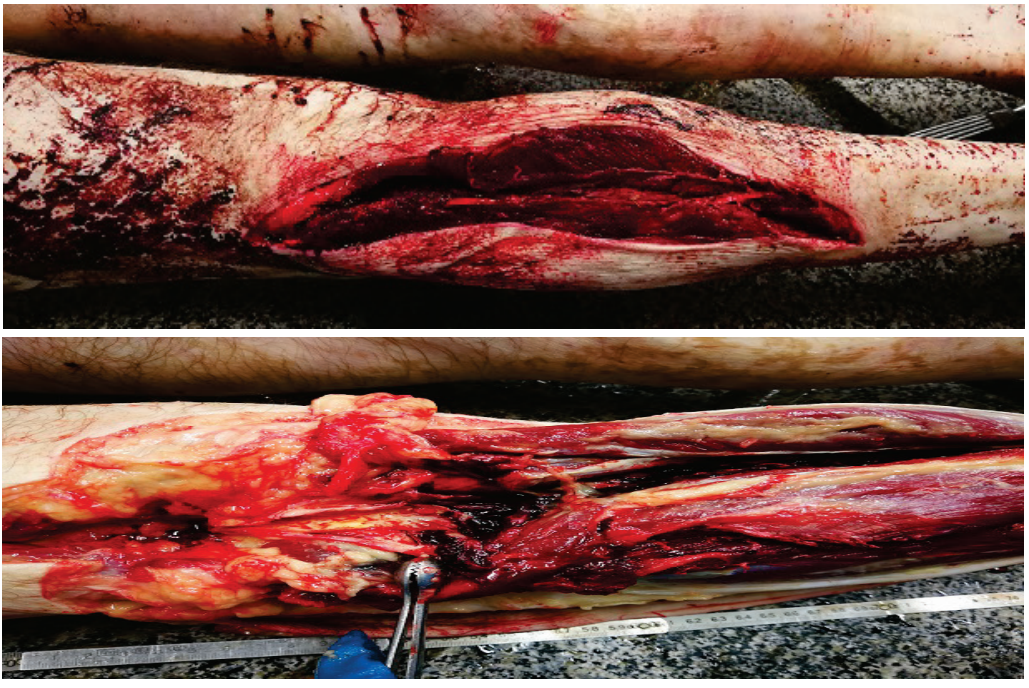
The wound that affects the right leg was slit-shaped, obliquely situated according to the axis of the limb, with direction from the top to the bottom, from right to left, widely gaping. The wound was with a length of about 15 cm. The margins were relatively uneven and were considerably toothed. The edges were relatively sharp. All bellow situated tissues and anatomical structures were cut in-depth, without affecting the bone. The depth of the wound was the same throughout its whole length.

The second case is of a man, who died at his home after the usage of a circular saw. He was carrying out minor repairs with the above-mentioned machinery, without following the



necessary safety precautions. The autopsy of the deceased revealed a widely gaping wound situated on the posterior surfaces of the right thigh and shank. The wound was arch-shaped, with a length of about 30 cm, its margins were serrated at relatively regular intervals. Both margins were slightly detached from the underlying soft tissues, the edges were relatively sharp. During the layer-by-layer tracing of the affected tissues and anatomical structures, it was found that in the upper part, the one situated closely to the thigh, the wound had a greater depth compared to the one near the lower part of the injury. Exactly in this initial and deeper zone, complete interruption of the blood vessels was discovered.

Picture 3: Margins of a wound from the circular saw.



Pictures 4-5: Wound from the circular saw.

In both presented cases the lividities were scanty, slightly seen and the internal organs were pale and dried. In both cases, blood and urine samples were taken for further chemical analysis the results were negative.

Discussion and Conclusion: In the above-described accidents, the cause of death was exsanguination as a result of the severe injuries with cut blood vessels. Some conclusions can be made based on the forensic examination of the cadavers:

- The wound from chainsaws is widely gaping, slit-shaped, with significant length, the margins are uneven (toothed), slightly abraded in some places, and all the tissues and structures below are affected (cut), including the bones. The depth of the wound is equal in all its parts.

- The wound from circular saws is widely gaping, arch-shaped, with significant length, the margins are serrated at relatively regular intervals, slightly detached from the underlying soft tissues. Tissues and anatomical structures are affected at a different level because the wound depth is deeper at the beginning of the lesion. Bones are not affected (cut).

The lesions have some similar morphological signs, both with each other and with injuries resulting from the action of other objects such as serrated blades, non-mechanized saws, and others. Knowledge and the ability to make the difference between different type of injuries, as well as the mechanism of action of various weapons and machines, is extremely important in forensic practice for the proper interpretation of findings and accurate forensic diagnosis.

Referrences:

1. Schyma C., Albalooshi Y., Madea B. (2013). Extended suicide by use of a chain saw. Forensic Science International. 228(1-3), 16-19. DOI: https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2013.03.009.

2. Grellner W., Wilske J. (2009). Unusual suicides of young women with tentative cuts and fatal neck injuries by chain saw and circular saw. Forensic Science International. 190(1-3), 9-11. DOI: http://doi.org/10.1016/j.forsciint.2009.05.019.

3. Asano M., Nushida H., Nagasaki Y., Ueno Y. (2008) Suicide by a circular saw. Forensic Science International. 182(1-3), 7-9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2008.09.006.

4. Janik M., Straka L., Novomesky F., Krajcovic J., Hejna P. (2016). Circular saw-related fatalities: A rare case report, review of the literature, and forensic implications. Legal Medicine. 18. 52-57. DOI: https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2015.12.005.

5. Mirchev B., Ragunathan J., Hadzhieva K., Dineva P., Tsranchev I., Kostadinov N., Timonov P., Atanasova J. A case of fatal bleeding after an accidental sharp trauma: Clinico-pathological signs. Наука и младост 2018. Сборник научни съобщения от конкурсна сесия 2018г.

6. Koehler S., Luckasevic T., Rozin L., Shakir A., Ladham S., Omalu B., Dominick J., and Wecht C. "Death by Chainsaw: Fatal Kickback Injuries to the Neck," *Journal of Forensic Sciences* 49, no. 2 (2004): 1-6. https://doi.org/10.1520/JFS2003276.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ВИТАМИН Д – ПОДОБРЯВАЩ КОГНИЦИЯТА НЕВРОСТЕРОИДЕН ХОРМОН

Нина Дончева, Анита Михайлова, Христина Златанова*, Илия Костадинов*, Делян Делев*

Катедра по Фармакология и лекарствена токсикология, Фармацевтичен факултет, Медицински университет Пловдив
***Катедра по Фармакология и клинична фармакология, Медицински факултет, Медицински университет Пловдив**

VITAMIN D – A NEUROSTEROID HORMONE WITH COGNITION ENHANCING PROPERTIES

Nina Doncheva, Anita Mihaylova, Hristina Zlatanova*, Ilia Kostadinov* Delian Delev*
Department of Pharmacology and Drug Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University Plovdiv
*** Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv**

Abstract
Vitamin D is a group of fat-soluble secosteroids with an important role in calcium-phosphorus homeostasis and bone mineralization. It possesses pleiotropic effects such as cognitive function improvement, cardiovascular effects, regulation of cell proliferation and differentiation with a suppressive effect on tumor growth, and a protective function against autoimmune diseases.
Vitamin D receptors as well as the enzymes responsible for its active form synthesis are found not only in peripheral tissues but also in the brain. As a fat-soluble vitamin it is able to cross the blood-brain barrier. In the central nervous system (CNS) vitamin D plays the role of a neurosteroid hormone. It promotes neuronal differentiation, stimulates the synthesis of growth factors, has an antioxidant effect, protects neurons against the toxic effects of intracellular calcium, regulates the expression of calcium channels, enhances amyloid clearance, etc. Growing evidence shows that Vitamin D has a neuroprotective role and may increase learning ability and memory retention.
Key words: vitamin D, cognitive functions, neuroprotection

Витамин Д представлява група от мастноразтворими секостероиди, които играят много важна роля в човешкото тяло. Двете му основни форми са: витамин $Д_3$ (холекалциферол), който се образува в кожата от 7-дехидрохолестерол под действието на UV светлина и витамин $Д_2$ (ергокалциферол), който се синтезира в растенията. В кръвта се транспортира от витамин Д свързващ протеин (VDBP) до черния дроб, където се хидроксилира до 25-хидроксивитамин Д (калцидиол, $25(OH)D_3$). Калцидиолът е основната форма на витамин Д, която циркулира в кръвта. Той се транспортира от VDBP до бъбреците и други тъкани, където се превръща от митохондриалния ензим 1α-хидроксилаза (CYP27B1) в хормонално

активната форма 1,25-дихидроксихолекалциферол ($1,25(OH)_2D_3$; калцитриол) (Lips, 2006). Калцитриолът е отговорен за много, но не всички от ефектите на витамин Д. Той се свързва с ядрен витамин Д рецепторен протеин (VDR). Този рецептор принадлежи към фамилията на рецепторите за стероидни хормони. VDR функционира като облигантен хетеродимер с ретиноидния Х рецептор (RXR). Геномните механизми на $1,25(OH)_2D_3$ включват свързване на активирания VDR/RXR рецептор към специфична ДНК последователност (витамин Д свързващ елемент) в или до таргетните гени. В резултат на това се активира или потиска транскрипцията на специфични гени (Mayne, 2019).

Добре известна е ролята на витамин Д в поддържането на калциево-фосфорната хомеостаза и костната минерализация. С откриването на VDR и метаболизиращите витамин Д ензими в екстраренални тъкани, познанията за ролята на витамин Д значително се увеличиха. В последните години той се обсъжда като невростероиден хормон, който оказва влияние върху различни аспекти от човешката физиология.

1. Биоактивиране на витамин Д и експресия на VDR в ЦНС

Дефицитът на витамин Д се обсъжда като един от модифицируемите рискови фактори при редица невропсихиатрични и неврологични заболявания. Недостигът на този витамин предразполага към шизофрения, депресия, синдром на дефицит на вниманието, аутизъм, болест на Алцхаймер и други видове деменция. Когнитивните нарушения при тези състояния до голяма степен определят инвалидизирането на пациентите. Съществуват доказателства за това, че рецепторите за витамин Д и ензимите, отговорни за синтезата на активната му форма са открити в много области на мозъка при хора и различни животински видове. VDR се откриват в невроните и глиалните клетки в повечето мозъчни региони, като кората (темпорална, фронтална, париетална и цингуларна), дълбокото сиво мозъчно вещество (таламус, хипоталамус, базални ганглии, хипокамп и амигдала), малкия мозък, мозъчностволовите ядра, субстанция нигра, гръбначния мозък и дори вентрикуларната система. Холекалциферолът, $25(OH)D_3$ и $1,25(OH)_2D_3$ могат да преминават кръвно-мозъчната бариера. Мозъкът притежава ензимите, необходими за синтеза на хормонално активната форма. Мозъчните ендотелни клетки и невроните могат да превръщат холекалциферола в $25(OH)D_3$. Последният се трансформира в $1,25(OH)_2D_3$ от невроните и микроглията. Калцитриолът се транспортира до астроцитите, където се свързва с VDR или се инактивира, ако е в излишък. Наред с геномните си ефекти в ЦНС витамин Д упражнява и бързо негеномно действие чрез свързване с мембранни рецептори от фамилията на мембранните протеин дисулфид изомерази (PIDA3) (Mayne, 2019).

2. Витамин Д дефицит и когнитивни функции

Интересен е въпросът, разглеждащ връзката между витамин Д и познавателната способност. Въпреки наличието на голям обем от информация в литературата, данните все още са противоречиви и недостатъчно категорични. Сравнително скорошен мета-анализ (2013) установява връзка между дефицита на този витамин и когнитивни затруднения при здрави възрастни. Получените данни показват, че ниските нива на витамин Д се асоциират със затруднения във формирането на речта, актуализирането на информация и други изпълнителни функции, но не се намира ясно изразена връзка с епизодичната памет (Annweiler, 2013). При друг мета-анализ (от 2012 година) авторите стигат до заключението, че необходимостта от заместителна терапия с витамин Д при когнитивните нарушения е под съмнение (Etgen, 2012). Balion C et al установяват, че понижените нива на витамин Д са свързани с по-слаба когнитивна функция и по-висок риск от болест на Алцхаймер (Balion, 2012). Dean AJ et al при рандоминизирано клинично проучване върху млади хора не установява ефект на витамин Д върху когницията и настроението (Dean, 2011). По-скорошно рандоминизирано проучване върху здрави възрастни свидетелства, че високи дози витамин Д (4000 UI/ден) подобряват невербалната памет, особено при ниски начални серумни нива на витамина (Pettersen, 2017).

3. Роля на витамин Д в ЦНС

3.1. Влияние на витамин Д върху синтеза на невротрофични фактори

Съществуват редица хипотези за механизма, по който витамин Д може да повлияе познавателната функция и паметта. Смята се, че той изпълнява критична роля като фактор, участващ в диференциацията на мозъчните клетки. От друга страна са установени ефектите на витамин Д върху централната нервна система чрез регулиране на невротрофични фактори. Установено е, че той повишава синтеза на невроналния растежен фактор (NGF), който е от значение за растежа и оцеляването на различни клетки, но особено за холинергичните неврони, осигуряващи трофичен ефект върху хипокампа (Eyles, 2013). Многобройни проучвания показват, че невротрофичният фактор (GDNF) има невропротективни ефекти срещу различни невронални токсини, вкл. животински модели на паркинсонизъм с 6-хидроксидопамин. Последни изследвания показват, че 1,25 $(OH)_2D_3$ е мощен индуктор на GDNF. Витамин $Д_3$ също увеличава експресията на невроналния растежен фактор (NGF) и експресията на трансформиращия растежен фактор (TGF-β_2) в мозък на плъх. Тъй като витамин D_3, за разлика от GDNF, е в състояние да премине кръвно-мозъчната бариера, възможно е системното му прилагане да предпази от невронално увреждане индиректно чрез повишаване на ендогенните трофични фактори в мозъка. Независимо от регулирането на специфичния за допаминовите неврони GDNF, витамин Д увеличава самия синтез на допамин чрез активиране на ензима тирозин хидроксилаза (Puchacz, 1996).

3.2. Антиоксидантна активност на витамин Д и невропротективен ефект

Установено е и регулаторен ефект на този витамин върху оксидативния стрес, дължащ се на способността му да повишава нивото на антиоксидантни молекули, като глутатион (Eyles, 2013). Например, при модел на токсична демиелинизация, Tarbali S et al установяват подобряващ паметта ефект, съпроводен с намалена липидна пероксидация и повишени нива на каталаза, при третираните с витамин Д животни (Tarbali, 2016). Наред с това витамин Д стабилизира митохондриалната функция и проявява антиисхемични ефекти (Sanchez, 2009). Невропротективният ефект на витамин Д до голяма степен се дължи и на способността му да редуцира навлизането на калция през волтаж-зависимите L тип калциеви канали. Установено е, че той понижава експресията на тези канали на ниво протеини и иРНК в култури от кортикални неврони. По този начин се предотвратява невротоксичния ефект, дължащ се на повишено навлизане на калций в клетката (Gezen, 2011).

3.3. Ефект на витамин Д върху допаминергичната медиация в ЦНС

Съществена е ролята на витамин Д и върху експресията на невротрансмитерите в ЦНС. Има данни, че повишава експресията на ацетилхолин, допамин, серотонин и ГАМК в някои мозъчни области, като хипокампа (Banerjee, 2015). Експериментални данни показват, че витамин Д има невропротективен ефект върху допаминергичните пътища в мозъка (Smith, 2006). Тези автори установяват, че претретирането на животни с 1,25 $(OH)_2D_3$ за една седмица запазва допаминергичната функция при въздействието на селективни допаминови токсини като 6-хидроксидопамин (6-OHDA).

3.4. Участие на витамин Д в процеса на дълговременно потенциране (long-term potentiation, LTP)

Доказано е участието на витамин Д в т.нар. синапсна пластичност, която се смята за ключов момент в процесите на обучение и памет. Експерименталните данни сочат, че този витамин е важен във формирането на LTP, което е един от основните механизми на синапсна пластичност и есенциален елемент в съхранението на паметовите следи (Mayne, 2019). Zong L et al при експериментални условия установяват подобряващ ефект на витамин Д при редица хипокампално-зависими поведенчески тестове за памет. Наблюдаваният ефект се съпътства с възходяща регулация на NRI субединицата на глутаматния NMDA рецептор в хипокампа, за който е добре известно участието във формирането на LTP (Zong, 2017). Други автори също установяват положителен ефект на витамин Д върху хипокампалното обучение и памет при експериментални животни (Liang, 2018).

3.5. Влияние на витамин Д върху холинергичната медиация в ЦНС

Голям интерес представлява въпроса относно ефекта на витамин Д върху холинергичната невротрансмисия. Ацетилхолинът в мозъка участва в регулацията на когнитивните функции. Дефицитът му се свързва с редица невродегенеративни заболявания като болест на Алцхаймер, болест на Хънтингтън, съдова деменция и други. Високо ниво на холинергична инервация се установява в хипокампа и фронталната кора. Загубата на холинергични неврони в тези области се свързва с влошаване на когнитивния статус (Bobinski, 1998, Arendt, 1995). Ацетилхолинестеразата е ензим, който разгражда ацетилхолина и води до отслабена холинергична невротрансмисия, което се свързва с тежестта на когнитивната симптоматика при невродегенеративните заболявания, като болестта на Алцхаймер. Клиничните данни показват, че холинестеразните инхибитори подобряват паметовите функции при тези пациенти, но употребата им е свързана с редица нежелани реакции (Mitra, 2019). Есперименталнн данни сочат, че витамин Д инхибира активността на холинестеразата в хипокампа и мозъчната кора, последвано от повишени нива на ацетилхолин в синапсите. Това се съпътства с подобрение в когнитивния дефицит при животни с експериментален модел на болестта на Алцхаймер (Yamini, 2018). Други автори установяват дори редуциране на бета-амилоидните плаки в мозъка при мишки с модел на Алцхаймер, третирани с витамин Д (Durk, 2014). При модели на стретозотоцин-индуциран захарен диабет на мишки е установено, че витамин Д подобрява когнитивните функции, холинергичната трансмисия във фронталния кортекс (Alrefaie, 2015) и повишава експресията на холинергичните рецептори (M_3, N) (Kumar, 2011).

Благодарности: Обзорът е част от вътреуниверситетски проект „Докторантски и постдокторантски проекти“ ДПДП № 20/2019.

Библиография

1. Lips P, 2006. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol. 2006 Sep; 92(1):4-8.
2. Mayne PE, Burne THJ. Vitamin D in synaptic plasticity, cognitive function, and neuropsychiatric illness. Trends Neurosci. 2019 Feb 19. pii: S0166-2236(19)30006-2. doi: 10.1016/j.tins.2019.01.003.
3. Annweiler C, Montero-Odasso M, Hachinski V, Seshadri S, Bartha R, Beauchet O. Vitamin D concentration and lateral cerebral ventricle volume in older adults. Mol Nutr Food Res. 2013 Feb; 57(2):267-76. doi: 10.1002/mnfr.201200418.
4. Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Förstl H. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. Dement Geriatr Cogn Disord. 2012; 33(5):297-305. doi: 10.1159/000339702.
5. Balion C, Griffith LE, Strifler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, Llewellyn DJ, Raina P. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. Neurology. 2012 Sep 25; 79(13):1397-405.
6. Dean AJ, Bellgrove MA, Hall T, Phan WM, Eyles DW, Kvaskoff D, McGrath JJ. Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults--a randomised controlled trial. PLoS One. 2011; 6(11):e25966. doi: 10.1371/journal.pone.0025966.
7. Pettersen JA. Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition? A randomized trial in healthy adults. Exp Gerontol. 2017 Apr; 90:90-97. doi: 10.1016/j.exger.2017.01.019.
8. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. Front Neuroendocrinol. 2013 Jan; 34(1):47-64. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.07.001.
9. Puchacz E, Walter E. Stumpf Ewa K. Stachowiak Michal K. Stachowiak, 1996. Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. Molecular Brain Research 36:193-196.
10. Tarbali S, Khezri S. Vitamin D3 attenuates oxidative stress and cognitive deficits in a model of toxic demyelination. Iran J Basic Med Sci. 2016 Jan; 19(1):80-8.11
11. Sanchez B, Relova JL, Gallego R, Ben-Batalla I, Perez-Fernandez R. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line-derived

neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. J Neurosci Res. 2009; 87:723–732.
12. Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S. The effects of vitamin D receptor silencing on the expression of LVSCC-A1C and LVSCC-A1D and the release of NGF in cortical neurons. PLoS One. 2011 Mar 3;6(3):e17553. doi: 10.1371/journal.pone.0017553.
13. Banerjee A, Khemka VK, Ganguly A, Roy D, Ganguly U, Chakrabarti S. Vitamin D and Alzheimer's Disease: Neurocognition to Therapeutics. Int J Alzheimers Dis. 2015; 2015:192747. doi: 10.1155/2015/192747.
14. Smith MP, Fletcher-Turner A, Yurek DM, Cass WA. Calcitriol protection against dopamine loss induced by intracerebroventricular administration of 6-hydroxydopamine. Neurochem Res. 2006 Apr; 31(4):533-9.
15. Zong L, Chu P, Huang P, Guo Y, Lv Y. Effect of vitamin D on the learning and memory ability of FGR rat and NMDA receptor expression in hippocampus. Exp Ther Med. 2017 Jul; 14(1):581-586. doi: 10.3892/etm.2017.4523. Epub 2017 May 30.
16. Liang Q, Cai C, Duan D, Hu X, Hua W, Jiang P, Zhang L, Xu J, Gao Z. Postnatal vitamin d intake modulates hippocampal learning and memory in adult mice. Front Neurosci. 2018 Apr 3; 12:141. doi: 10.3389/fnins.2018.00141. eCollection 2018.
17. Bobinski M, de Leon MJ, Tarnawski M, Wegiel J, Reisberg B, Miller DC, Wisniewski HM. Neuronal and volume loss in CA1 of the hippocampal formation uniquely predicts duration and severity of Alzheimer disease. Brain Res. 1998 Sep 14; 805(1-2):267-9.
18. Arendt T, Brückner MK, Bigl V, Marcova L. Dendritic reorganisation in the basal forebrain under degenerative conditions and its defects in Alzheimer's disease. III. The basal forebrain compared with other subcortical areas. J Comp Neurol. 1995 Jan 9; 351(2):223-46.
19. Mitra S, Behbahani H, Eriksdotter M. Innovative шherapy for Alzheimer's aisease-with focus on biodelivery of NGF. Front Neurosci. 2019 Feb 5; 13:38. doi: 10.3389/fnins.2019.00038. eCollection 2019.
20. Yamini P, Ray RS, Chopra K. Vitamin D3 attenuates cognitive deficits and neuroinflammatory responses in ICV-STZ induced sporadic Alzheimer's disease Inflammopharmacology. 2018 Feb; 26(1):39-55. doi: 10.1007/s10787-017-0372-x. Epub 2017 Jul 12.
21. Durk MR, Han K, Chow EC, Ahrens R, Henderson JT, Fraser PE, Pang KS. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces cerebral amyloid-β accumulation and improves cognition in mouse models of Alzheimer's disease. J Neurosci. 2014 May 21; 34(21):7091-101. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2711-13.2014.
22. Alrefaie Z, Alhayani A. Vitamin D_3 improves decline in cognitive function and cholinergic transmission in prefrontal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats. Behav Brain Res. 2015; 287:156-62. doi: 10.1016/j.bbr.2015.03.050. Epub 2015 Mar 30.
23. Kumar PT, Antony S, Nandhu MS, Sadanandan J, Naijil G, Paulose C. Vitamin D3 restores altered cholinergic and insulin receptor expression in the cerebral cortex and muscarinic M3 receptor expression in pancreatic islets of streptozotocin induced diabetic rats. J Nutr Biochem. 2011 May; 22(5):418-25. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.03.010.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ДИГИТАЛЕН PCR – ГРАНИЦА НА ДЕТЕКЦИЯ

Александър Линев[1,2], Христо Иванов[1,2], Иван Желязков[2], Вили Стоянова[1,2]

1. Катедра Педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет Пловдив
2. Отделение по медицинска генетика, УМБАЛ „Св. Георги” Пловдив

DIGITAL PCR - LIMIT OF DETECTION

Alexandar Linev[1,2], Hristo Ivanov[1,2], Ivan Zhelyazkov[2], Vili Stoyanova[1,2]

1. Department of Pediatrics and Medical Genetics, Medical University Plovdiv
2. Department of Medical Genetics, University Hospital “St. George”Plovdiv

Abstract

Digital PCR (dPCR) is an innovative technology that has shown to be the emerging technique for the sequence-specific detection and absolute quantification of nucleic acids. Commercially available dPCR systems are based on two different approaches to partition the PCR mix: some use microfluidic chips on which the PCR mix is distributed over premanufactured chambers while others are based on oil-water emulsions to separate the solution into droplets. The QX-200 Droplet Digital PCR system (Bio-Rad) is a new technology, efficient of detection and absolute quantitation of DNA targets. The system is capable of analyzing DNA samples using probe-based or generic DNA-binding based analysis. Limit of detection (LOD) is the lowest analysed concentration that can be distinguished from zero, with a specified level of confidence. The aim of this study is to test this detection limit. We used a standard sample from which a series of dilutions were prepared for determination of the lowest limit of a single copy per well. We worked at 4x3 tenfold dilutions with average concentrations from the highest 10800 copies per / 20µL well to the lowest 1 copy per 20 / µL well. The lowest reading probe was 1.2 copies per / 20µL well.

Keywords: Digital PCR(ddPCR), Limit of detection (LOD), DNA targets.

Въведение

Цифровият PCR (dPCR) е иновативна технология за откриване на специфични секвенции и абсолютно количествено определяне на нуклеиновите киселини (E. Day ,2013). Предлаганите в търговската мрежа dPCR системи се базират на два различни подхода за анализ на PCR микса: някои използват микрофлуидни чипове, върху които PCR сместа се разпределя по предварително направени камери, докато други се основават на емулсии масло-вода за разделяне на разтвора на капчици (дроплети). Използваната от нас QX-200 Droplet Digital PCR (ddPCR) система (Bio-Rad) може да открива минимални таргети на ДНК и да определя абсолютно им количество(J.F. Huggett,2015). Системата анализира проби от ДНК на базата на сонда или общ ДНК-свързан анализ. Границата на откриване (LOD) е най-

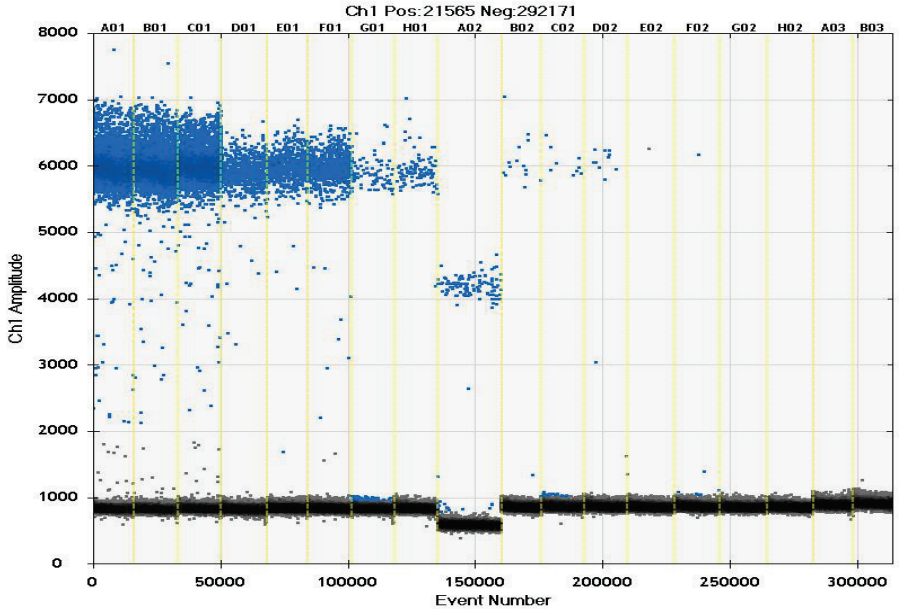
ниската концентрация на таргетите, която може да бъде разграничена от нула, с определено ниво на достоверност. Целта на това проучване е да се установи тази граница на откриване.

Материали и методи

Използвахме QX-200 ddPCR система на фирма Bio-Rad. За да тестваме границата на откриване, използвахме стандартна проба (тестова проба) със серия на разреждане с долна граница едно копие на ямка. Всички праймери и проби бяха пречистени чрез HPLC. PCR микса съдържа 1 × ddPCR Supermix за сонди (Bio-Rad), подходящи праймери и сонди, вода без нуклеаза (Bio-Rad) и ДНК пробата. За да сведем до минимум възможността от грешка при пипетиране, всички компоненти, с изключение на ДНК пробата, смесихме предварително, преди поставянето на пробата в апарата и накрая прибавихме пробата от ДНК. Двадесет микролитра от PCR микса бяха пипетирани в ямките на капковия генератор (Cartridge Bio-Rad), и добавихме 70 микролитра масло за генериране на капчици за сонди към съответните ямки. Касетите покрихме с т.н. "Гаскет" покривало (Bio-Rad) и поставихме в генератор QX200TMDroplet (Bio-Rad,) за генериране на капчиците. Генерираните капчици внимателно прехвърлихме към PCR чиста 96-ямкова PCR плака с помощта на ръчна 8-канална пипета с обхват 5–50 микролитра. PCR плаките запечатахме с пробиваемо фолио (Bio-Rad) с помощта на Plate Sealer (Bio-Rad,). След запечатването, поставихме PCR плаката в C1000 TouchTMThermal Cycler (Bio-Rad) за PCR амплификация.PCR плаката поставихме в QX 200 капков четец (Bio-Rad,), като използвахме ddPCRTMDroplet Reader Oil (Bio-Rad).

Резултати

Анализираната серия на разреждане показа намаляващи количества от наличната целева ДНК (Фиг1), Всяка синя точка на хистограмата представлява единична положителна капчица, докато черните точки съответстват на капчици без флуоресценция на багрилото. На Таблица 1 е показан броят на положителните капчици във всяка ямка. След количественото определяне от софтуера (QuantaSoft-BioRad), отчетохме крайната концентрацията на всяка проба (таблица 2).



Фиг1. Резултати от разреждане на анализираната серия.

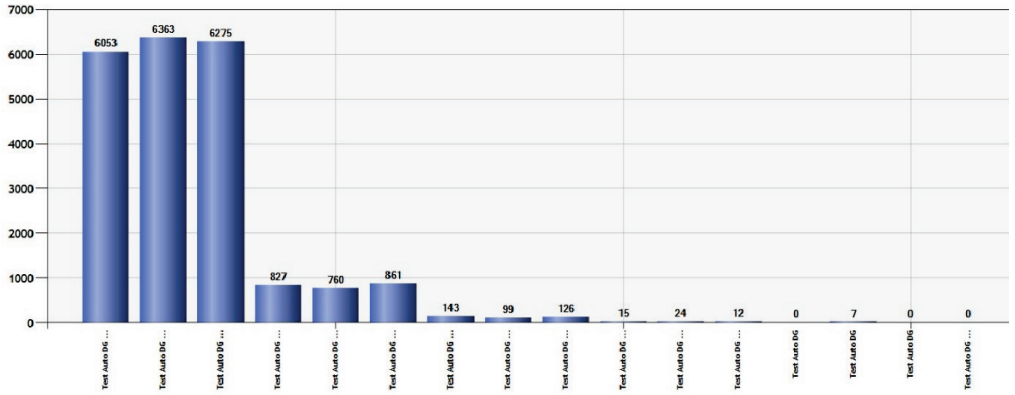


Таблица 1. Брой положителни капчици във всяка ямка.

Well	E	Experiment	Sample	T	Target	Status	Conc(copies/µL)	Supermix	Copies/20µLWell	TotalConfMax	TotalConfMin	PoissonConfMax	PoissonConfMin	Positives	Negatives
A01	A	ABS	Test Auto DG DIL1	U	FAM DNA	Manual	544	ddPCR Supermix for Probes (no ...	10880			558	537	6036	10259
B01	A	ABS	Test Auto DG DIL1	U	FAM DNA	Manual	540	ddPCR Supermix for Probes (no ...	10800			554	534	6354	10899
C01	A	ABS	Test Auto DG DIL1	U	FAM DNA	Manual	543	ddPCR Supermix for Probes (no ...	10860			557	536	6265	10683
D01	A	ABS	Test Auto DG DIL2	U	FAM DNA	Manual	55.6	ddPCR Supermix for Probes (no ...	1112			59.4	53.7	825	17044
E01	A	ABS	Test Auto DG DIL2	U	FAM DNA	Manual	57	ddPCR Supermix for Probes (no ...	1140			61.1	55	759	15279
F01	A	ABS	Test Auto DG DIL2	U	FAM DNA	Manual	59.4	ddPCR Supermix for Probes (no ...	1188			63.4	57.4	857	16537
G01	A	ABS	Test Auto DG DIL3	U	FAM DNA	Manual	5.7	ddPCR Supermix for Probes (no ...	114			7	5.1	80	16500
H01	A	ABS	Test Auto DG DIL3	U	FAM DNA	Manual	6.8	ddPCR Supermix for Probes (no ...	136			8.3	6.1	98	16883
A02	A	ABS	Test Auto DG DIL3	U	FAM DNA	Manual	5.2	ddPCR Supermix for Probes (no ...	104			6.1	4.7	111	25143
B02	A	ABS	Test Auto DG DIL4	U	FAM DNA	Manual	1.06	ddPCR Supermix for Probes (no ...	21.2			1.72	0.8	14	15505
C02	A	ABS	Test Auto DG DIL4	U	FAM DNA	Manual	0.64	ddPCR Supermix for Probes (no ...	12.8			1.15	0.45	9	16683
D02	A	ABS	Test Auto DG DIL4	U	FAM DNA	Manual	0.75	ddPCR Supermix for Probes (no ...	15			1.3	0.55	11	17155
E02	A	ABS	Test Auto DG	U	FAM DNA	Manual	0.06	ddPCR Supermix for Probes (no ...	1.2			0.31	0.02	1	18257
F02	A	ABS	Test Auto DG	U	FAM DNA	Manual	0.07	ddPCR Supermix for Probes (no ...	1.4			0.32	0.02	1	17833
G02	A	ABS	Test Auto DG	U	FAM DNA	Manual	0	ddPCR Supermix for Probes (no ...	0			0.19	0	0	18697
H02	A	ABS	Test Auto DG NTC	U	FAM DNA	Manual	0	ddPCR Supermix for Probes (no ...	0			0.2	0	0	17931
A03	A	ABS	Test Auto DG NTC	U	FAM DNA	Manual	0	ddPCR Supermix for Probes (no ...	0			0.23	0	0	15546
B03	A	ABS	Test Auto DG NTC	U	FAM DNA	Manual	0	ddPCR Supermix for Probes (no ...	0			0.23	0	0	15485

Таблица 2. Крайна концентрация на всяка проба (брой копия на 1 µL и брой копия на 20 µL).

Анализ

Използвахме стандартна ДНК проба, от която бяха подготвени серия от разреждания, за да се определи най-ниската граница на откриване на копие ДНК на ямка. Работихме при 4x3 десетократно разреждане със средни концентрации от най-високата 10800 копия на 20 µL на ямка до най-ниската 1 копие на 20 µL на ямка. След количественото определяне на крайната концентрация на всяка проба (таблица 2), най -ниската концентрация на брой копия, отчетени от апарата, беше 1.2 копия на 20 µL. Този резултат е много близък до теоретичната граница на откриване на апарата (QX-200 Droplet Digital PCR) - едно копие на ДНК в 20 µL (Pecoraro Sven 2019).

Заключение

Абсолютното количественото определяне на нуклеиновите киселини е основното предимство на ddPCR, тъй като не изисква използването на криви за калибриране, за да осигури числова стойност на количеството на прицелната ДНК. Прилагането му за откриването на много ниски нива на таргетна ДНК в нашето изследване е потвърждение за изключително високата ефективност и чувствителност на ddPCR метода, откриващ до 1 копие от таргетната ДНК.

Изследването е финансирано по **Проект № BG05M2OP001-1.002-0005-C 01**, Център за компетентност „Персонализирана иновативна медицина (ПЕРИМЕД)“, финансиран от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“ 2014-2020, съфинансирана от Европейския съюз чрез Европейския фонд за регионално развитие.

Литература

1. E. Day, P.H. Dear, F. McCaughan. Digital PCR, strategies in the developmentand analysis of molecular biomarkers for personalized medicine. Methods 59(2013) 101–107.
2. J.F. Huggett, S. Cowen, C.A. Foy. Considerations for digital PCR as an accuratemolecular diagnostic tool. Clin. Chem. 61 (2015) 79–88.
3. Pecoraro Sven; Berben Gilbert; Burns M.; Corbisier Philippe; de Giacomo Marzia; de Loose Marc; Dagand Emilie; Dobnik David; Eriksson Ronnie; Holst-Jensen Arne; Kagkli Dafni Maria; Kreysa Joachim; Lievens Antoon; Mäde Dietrich; Mazzara Marco; Paternò Annalisa; Peterseil Yerena; Savini Cristian; Sovová Tereza; Sowa Slawomir; Spilsberg Bjørn. Overview and recommendations for the application of digital PCR. Publications Office of the European Union 2019. eBook. ISSN: 1831-9424 (online),1018-5593 (print)

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО ПРОУЧВАНЕ ЕФЕКТА НА ПРАМИПЕКСОЛ ПРИ МОДЕЛИ НА УВРЕДЕНА ПАМЕТ

Анита Михайлова, Нина Дончева, Христина Златанова[1], Мария Георгиева-Котетарова[1], Делян Делев[1], Илия Костадинов[1]
Катедра по Фармакология и Лекарствена Токсикология, Фармацевтичен Факултет, МУ Пловдив
1Катедра по Фармакология и Клинична Фармакология, Медицински Факултет, МУ Пловдив

STUDY THE EFFECTS OF PRAMIPEXOLE ON COGNITION IN RAT MODELS OF MEMORY IMPAIRMENT

Anita Mihaylova, Nina Doncheva, Hristina Zlatanova[1], Maria Georgieva-Kotetarova[1], Delian Delev[1], Ilia Kostadinov[1]
Department of Pharmacology and Drug Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University Plovdiv
1 Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv

Abstract
Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder following Alzheimer's disease. It is mainly characterized by motor dysfunction. Memory decline and insomnia, are recognized as non-motor symptoms, and have high impact on quality of life.
The aim of our study was to evaluate the effect of dopamine receptor agonist pramipexole (PMX) in rats with reserpine- and diazepam-induced memory decline. Male Wistar rats were divided into 8 groups (n=8): saline; diazepam; diazepam + pramipexole 0,5; 1 and 3 mg/kg bw; reserpine + pramipexole 0,5; 1 and 3 mg/kg bw. Step-down passive avoidance test was performed and latency was registered. In reserpine challenged rats PMX decreased latency compared to saline, in short- and long-term memory tests. In rats with diazepam-induced memory decline PMX increased the latent time compared to diazepam control group, in both tests. In conclusion, PMX improves diazepam but not reserpine impaired memory.
Key words: pramipexole, diazepam, memory, reserpine.

Въведение: Паркинсоновата болест (ПБ) е второто най-разпространено невродегенеративно заболяване, след болестта на Алцхаймер (Lees, 2009). Загубата на 60% допаминергични неврони води до изява на основните двигателни симптоми характерни за ПБ - темор, ригидност, брадикинезия (Sveinbjornsdottir, 2016). Двигателните прояви често са придружени от немоторни симптоми, напр. разтройство на съня, депресия, когнитивни нарушения и други (Lima, 2013). Тези симптоми се проявяват рано в хода на заболяването и често предхождат диагнозата, базираща се на двигателните смущения (Tolosa, 2009). Тежестта на когнитивното увреждане варира от лек когнитивен дефицит до Паркинсонова деменция (Wang, 2015). Друг често срещан недвигателен симптом е безсънието. Налични са данни, че то влияе негативно върху някои от моторните симптоми, нап. дискинезията (Mao,

2018). Бензодиазепините са най-често използваните лекарства за лечение на безсънние при ПБ, но те могат да задълбочат когнитивните нарушения поради амнестичните си свойства.
Цел: да изследваме ефекта на допаминовия рецепторен агонист прамипексол (PMX) върху процесите на обучение и памет при плъхове с резерпин- и диазепам-индуцирана амнезия.
Материал и методи: Експериментите са одобрени от Комисията по етика към животните на Българската агенция по безопасност на храните (БАБХ) с разрешително номер № 132/09.12.2015 година и Етична комисия към Медицински Университет Пловдив с протокол № 2/19.04.2018.

1. Експериментални групи (виж табл.1)

Таблица 1. Разпределение на експерименталните животни по групи

Модели / Групи	Диазепам-индуцирана амнезия	Резерпин-индуцирана амнезия
I група (контрола)	физиологичен разтвор 0,1 мл/кг т.т. (p.o.)	физиологичен разтвор 0,1 мл/кг т.т. (p.o.)
II група	Диазепам 2,5 мг/кг т.т. (i.p.);	Резерпин 5 мг/кг т.т. (s.c.);
III група	PMX 0,5 мг/кг т.т. (p.o.) + диазепам 2,5 мг/кг т.т. (i.p.);	PMX 0,5 мг/кг т.т. (p.o.) + резерпин 5 мг/кг т.т. (s.c.);
IV група	PMX 1 мг/кг т.т. (p.o.) + диазепам 2,5 мг/кг т.т. (i.p.);	PMX 1 мг/кг т.т. (p.o.) + резерпин 5 мг/кг т.т. (s.c.);
V група	PMX 3 мг/кг т.т. (p.o.) + диазепам 2,5 мг/кг т.т. (i.p.);	PMX 3 мг/кг т.т. (p.o.) + резерпин 5 мг/кг т.т. (s.c.);

Животните са третирани с PMX в продължение на 7 дни преди да бъдат тествани на съответните апарати. Диазепамът е прилаган само в дните на тестване, 60 минути преди изследваните вещества. Резерпинът е прилаган в продължение на 5 дни преди началото на тестване, 60 мин преди изследваните вещества.

2. Експериментални методи

2.1. Step-Down Test: Използва се автоматичен електронен апарат за пасивен авойданс с наказателно подкрепление (Ugo Basile, Italy). Обучителната сесия се състои от 2 последователни дни, на 3^{ти} ден се провежда теста за краткосрочна памет, а на 8^{ми} - за дълготрайни паметови следи. Отчита се времето за реакция (латенция) – слизане от платформата с 3 или 4 лапи. За критерий за обученост на животното се приема 60 секунди престой върху платформата при 2 последователни тренировки.

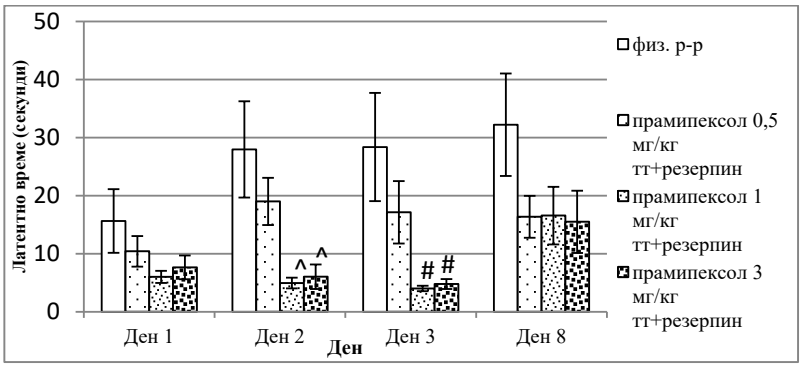
2.2. Методи за верифициране на резерпиновия модел: Оценка на ригидност; брадикинезия и тремор (Nade, 2015).

3. Статистическата обработка на данните е извършена с програмата SPSS Statistics 19. Междугруповите различия са сравнени с помощта на еднофакторен дисперсионен анализ за повторни измервания (One Way Anova for repeated measures).

Резултати:

1. Ефекти на прамипексол върху процесите на обучение и памет при плъхове с резерпин-индуцирана амнезия

Плъховете с резерпин и най-ниската доза PMX не достигнаха сигнификантност по време на тренировките, нито при тестовете за памет при сравнение с контролните животни. Групите третирани с резерпин и двете по-високи дози PMX значимо скъсиха латентното време спрямо съответната контрола на 2^{ри} ден ($p<0,001$) от обучението и при теста за краткосрочна памет ($p<0,01$) (фиг. 1).



Фиг.1. Ефект на прамипексол върху латентно време за реакция при step-down тест при плъхове с резерпин-предизвикан паркинсонизъм.

#p<0,01 при сравнение с групата с физиологичен разтвор;^p<0,001 при сравнение с групата с физиологичен разтвор.

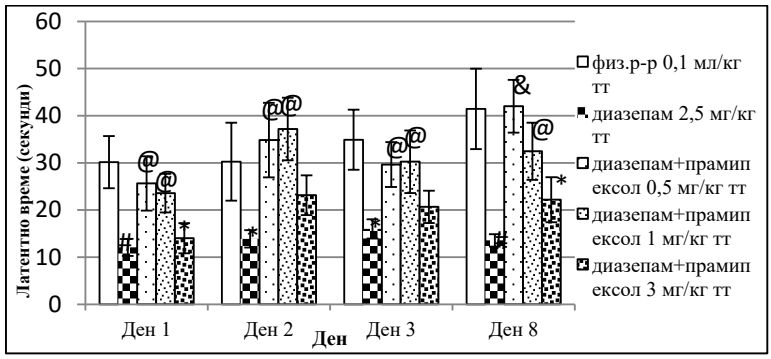
2. Ефекти на прамипексол върху тестовете за верифициране на резерпиновия модел (таблица 2)

Табл.2. Ефекти на прамипексол върху резерпин-предизвикани моторни прояви.

Групи	**Тремор mean±SD**	**Ригидност mean±SD**	**Брадикинезия mean±SD**
физиологичен разтвор	0±0	26,750±3,266	131,750±16,813
резерпин 5 мг/кг	29,250±3,806^{0}	60±0^{0}	12,750±3,063^{0}
Резерпин + прамипексол 0,5 мг/кг	18,875±2,954^{0+}	48,500±5,434$^{0@}$	71,625±21,481$^{0\$}$
Резерпин + прамипексол 1 мг/кг	23,375±1,841^{0}	32,750±3,138$^{\$}$	88,125±18,015$^{\#\$}$
Резерпин + прамипексол 3 мг/кг	15,125±1,287$^{0\$}$	24,625±3,631$^{\$}$	148,00±29,059$^{\$}$
$^{\#}$p<0,01 при сравнение с групата с физиологичен разтвор;^{0}p<0,0001 при сравнение с групата с физиологичен разтвор;$^{@}$p<0,05 при сравнение с групата с резерпин; $^{+}$p<0,01 при сравнение с групата с резерпин;$^{\$}$p<0,0001при сравнение с групата с резрепин.			

3. Ефекти на прамипексол върху процесите на обучение и памет при плъхове с диазепам-индуцирана амнезия

Плъховете получили диазепам достоверно намалиха времето за реакция спрямо животните с физиологичен разтвор през двата дни на обучение (респ. p<0,01 и p<0,05), както и при двата теста за памет (респ. p<0,05 и p<0,01). При сравнение на трите опитни групи с чистата контрола, групата с диазепам и РМХ в доза 3 мг/кг тт значимо скъси латенцията на 1^{ви} ден (p<0,05) и на 8^{ми} ден при теста за дългосрочна памет (p<0,05). При сравнение с модела с диазепам, групите получили диазепам и РМХ в дози 0,5 и 3 мг/кг тт сигнификантно увеличиха латентното време през двата тренировъчни дни (p<0,05), при теста за краткосрочна (p<0,05) и дългосрочна памет (респ.p<0,001 и p<0,05). Групата с диазепам и най-високата доза също удължи латенцията, но не достигна сигнификантност (фиг. 2).



Фиг. 2. Ефект на допаминовия агонист прамипексол върху латентно време за реакция при step-down тест при плъхове с диазепам-предизвикана амнезия.
**p<0,05 при сравнение с групата с физиологичен разтвор; #p<0,01 при сравнение с групата с физиологичен разтвор;@p<0,05 при сравнение с групата с диазепам; &p<0,001 при сравнение с групата с диазепам.*

Обсъждане:Амнестичният ефект на диазепама се дължи на активиране на ГАМК – медицията. Има данни, че активирането на $Д_2$-подобните рецептори инхибира генната експресия на ГАМК рецептора. Това се дължи на потискане на оста аденилатциклаза-цАМФ-протеин киназа А (Szodorai, 2018). Допускаме, че прамипексолът чрез активиране на $Д_{2/3}$ рецепторите инхибира активността на аденилатциклазата с последващо понижаване броя на ГАМК рецепторите. При модела на резерпин-предизвикана когнитивна увреда не отчетохме подобрение в процесите на обучение и запаметяване спрямо контролата. Вероятно обяснение на получените резултати е силния оксидативен стрес индуциран от резерпина с последваща увреда на допаминергичните неврони (Caudle, 2008).

Заключение: Прамипексолът подобрява паметовите функции при диазепам-индуцирана амнезия, но не и при резерпин-предизвикан когнитивен дефицит. Този негов ефект би могъл да противодейства на амнестичния ефект на бензодиазепините при използването им за лечение на инсомния при паекинсоници.

Благодарности: Проучването е финансирано от вътреуниверситетски проект „Старт на докторски програми“ СДП № 11/2015.

Литература:

1. Lees AJ, Hardy J, Ravez T. Parkinson’s disease. The Lancet. 2009; 373(9680):2055-2066.
2. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. J Neurochem. 2016;139 Suppl 1:318-324.
3. Lima MMS. Sleep disturbances in Parkinson’s diseases: the contribution of dopamine in REM sleep regulation. Sleep Med Rev. 2013;17:367-75.
4. Tolosa E, Gaig C, Santamria J, et al. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. Neurology. 2009; 72(7):12-20.
5. Wang YQ, Tang BS, Yan XX, et al. A neurophysiological profile in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia in China. J Clin Neurosci. 2015;22(6):981-5.
6. Mao CJ, Yang YP, Chen JP, et al. Poor nighttime sleep is positively associated with dyskinesia in Parkinson's disease patients. Parkinsonism Relat Disord. 2018;48:68–73.
7. Nade VS, Kawale LA, Zambre SS, et al. Neuroprotective potential of Beta vulgaris L. in Parkinson's disease. Indian J Pharmacol. 2015;47(4):403-8.
8. Szodorai E, Bampali K, Romanov RA, et al. Diversity matters: combinatorial information coding by GABAA receptor subunits during spatial learning and its allosteric modulation. Cell Signal. 2018;50:142-159.
9. Caudle WM, Colebrooke RE, Emson PC, Miller GW. Altered vesicular dopamine storage in Parkinson's disease: a premature demise. Trends Neurosci. 2008;31(6):303-8.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

СЪДЕБНОМЕДИЦИНСКИ АСПЕКТИ НА ТРАВМАТИЧНИТЕ УВРЕЖДАНИЯ ПРИ СЕКСУАЛНО НАСИЛИЕ НАД ДЕЦА

Иван Цръначев*, Светлозар Спасов*, Павел Тимонов*, Биляна Милева, Милена Гулинац***, Симеон Личев******

***Медицински университет – гр. Пловдив,**
Катедра по съдебна медицина и деонтология
****Медицински университет – гр. София,**
Катедра по съдебна медицина и деонтология
*****Медицински университет – гр. Пловдив,**
Катедра по обща и клинична патология
******Медицински университет – гр. Пловдив, студент**

MEDICO-LEGAL ASPECTS OF TRAUMATIC INJURIES IN CHILD SEXUAL ABUSE

Ivan Tsranchev*, Svetlozar Spasov*, Pavel Timonov*, Biliana Mileva, Milena Gulinac***, Simeon Lichev******

***Medical University Plovdiv,**
Department of Forensic Medicine and Deontology
****Medical University Sofia,**
Department of Forensic Medicine and Deontology
*****Medical University Plovdiv,**
Department of General and Clinical Pathology
******Medical University Plovdiv, student**

Abstract: Our retrospective study of 123 cases of child sexual abuse over a five-year period (2014-2018) at the Department of Forensic Medicine of St. George University Hospital in Plovdiv shows that physical findings in the ano-genital area are seen in a very small percentage of all analyzed cases. The victims divided by gender (men/ women) are 19/104.The most common injury to the genital organs is the rupture of the hymen (36 cases), followed by hyperemia of the vagina (3 cases) and bruises of posterior fourchette (2 cases) and vagina (2 cases). When there are injuries seen in other parts of the body, they are usually seen in more than one anatomical region, followed by the upper and lower extremities. These injuries are not grouped, and specific traumatic injuries such as patterned bruises and fingertip bruises are seen in a very small percentage of cases (1,6 % and 3,3% of all cases).

Key words: child abuse, ano-genital findings, traumatic injuries, sexual abuse, sexual assault, medico-legal aspects

Въведение- Държавата защитава и гарантира основните права на детето във всички сфери на обществения живот и това обхваща всички групи деца съобразно тяхната възраст, социален статус, физическо, здравословно и психическо състояние, като осигурява на всички подходяща икономическа, социална и културна среда, образование, свобода на възгледите и сигурност (Закон за закрила на детето, ДВ бр. 48, 2000). Според този закон за **"дете в риск"** се приема, всяко дете, чиито родители са починали, неизвестни, лишени от родителски права или чиито родителски права са ограничени, или детето е останало без тяхната грижа. Тук се включва и всяко дете, което е жертва на злоупотреба, насилие, експлоатация или всякакво друго нехуманно или унизително отношение или наказание в или извън семейството му, както и всяко дете, за което съществува опасност от увреждане на неговото физическо, психическо, нравствено, интелектуално и социално развитие и за което съществува риск от отпадане от училище или което е вече отпаднало от тази институция.

Според Член 1 на Конвенцията на правата на детето на ООН (1989) „дете е всяко човешко същество на възраст под 18 години, освен ако съгласно закона приложим за детето, пълнолетието настъпва по- рано", въз основа на което всяка форма на физическо и/или емоционално насилие, сексуален тормоз, неполагане на достатъчно грижи, икономическа или друга експлоатация, потенциално довеждащи до увреда на детското здраве или на тяхното достойнство в този възрастов период се определя като "**синдром на малтретираното дете"** (СМД).

В широкия смисъл на понятието „синдром на малтретираното дете" се включват всички познати форми на насилие като физическо, сексуално, психоемоционално насилие и неглижиране от страна на родителите или неговия настойник. В съдебномедицинската си практика съдебният лекар се сблъсква предимно с физическо и сексуално насилие без или с причиняване на смърт. Проблемът, свързан с насилието над деца е актуален и буди интерес както всред съдебномедицинската гилдия, така и в другите медицински специалности, поради което можем да го разглеждаме като един интердисциплинарен проблем (Cordner et al., 2007; Carole, 2010; Hristov et al., 2012; Karst et al., 2013; Thompson et al., 2016).

Материал и методи- Проучването ни обхваща всички лица на възраст до 18 години, пострадали в резултат на сексуално насилие, които са били обект на изследване в Отделение по съдебна медицина на УМБАЛ "Св. Георги" ЕАД, гр. Пловдив, за периода 2014-2018 година. За дадения период са открити и анализирани 123 случая на сексуално насилие. Данните са извадени посредством анкетен метод за набиране на първична информация по схеми при използване на конкретизирани изключващи и включващи критерии. За анализ на данните е използван дескриптивен метод относно всички качествени (категорийни) признаци чрез тяхното честотно разпределение, имайки предвид грешката на относителния дял. Данните са статистически обработени чрез статистическа софтуерна програма SPSS Statistics v.19. Резултатите са онагледени посредством графичен анализ с построяването на числови таблици.

Резултати и Дискусия- При анализиран общ брой от 123 случая на сексуално насилие над лица до 18-годишна възраст половото разпределение сочи, че жертвите на сексуално насилие в болшинството от случаите са от женски пол и в доста по- малка степен такива от мъжки пол в процентно съотношение съответно 84,6 % към 15,4 % (фиг.1).

Пол	Брой	Процентно съотношение	Sp
Мъже	19	15,4%	3,25
Жени	**104**	**84,6 %**	**3,25**

Разпределението на травмите в областта на половите органи при извършените съдебномедицински прегледи показва, че са изключително малък брой случаите, в които са налице обективни физикални находки в областта на гениталиите. От всички застъпени увреждания в 36 от случаите е налице разкъсване на химена, което представлява най- често срещаното травматично увреждане при този тип насилие. Останалите физикални находки при прегледите са разгледани в по- долната таблица (фиг.2). *Забележка: по този показател са анализирани само случаите на сексуално насилие при лица от женски пол.*

	Срамни устни	Задна комисура	Предна комисура	Уретра	Влагалище	Девствена ципа
Зачервяване	0	1	1		3	1
Оток	0	0	0		0	0
Кръвонасядане	0	2	0		2	1
Охлузване	1	1	0		1	0
Разкъсване	0	0	0		0	36
Липсва информация за наличие на увреждане	**103**	**100**	**103**	**104**	**98**	**66**
Sp	Охлузване-0,92	Зачервяване-0,92 Кръвонасядане-1,33 Охлуване-0,09	Зачервяване-0,92		Зачервяване-1,61 Кръвонасядане-1,33 Охлузване-0,92	Зачервяване-0,92 Кръвонасядане-0,92 Разкъсване-4,66

В зависимост от вида на травматичните увреждания, разполагащи се в аналната област най-много са случаите, при които не са налице данни за травми. Като честота следват охлузванията и разкъсванията в тази област, които заемат второ и трето място, съответно с 2,4 % и 1,6% от общия брой случаи (фиг.3).

Вид травматично увреждане	Брой случаи	Процентно съотношение	Sp
Кръвонасядане	0	0%	-
Охлузване	3	2,4%	1,37
Разкъсване	2	1,6%	1,13
Липсват данни за травми	**118**	**95.9%**	**1,78**

В зависимост от разположението на травмите в областта на аналното отвърстие, разпределени по квадранти, те най- добре са застъпени в повече от един квадрант, следвано от горния десен и долен десен квадранти, гледано по часовниковия циферблат в гинекологично положение с гръб към гинекологичния стол на преглежданите лица (фиг.4).

Квадрант	Брой случаи	Процентно съотношение	Sp
Горен ляв	0	0%	-
Горен десен	1	0,8%	0,80
Долен десен	1	0,8%	0,80
Долен ляв	0	0%	-
Повече от 1 квадрант	2	1,6%	1,13
Липсват данни за травми	**119**	**96,7%**	**1,61**

В случаите, когато са налице и травматични увреждания по други части от тялото, данните сочат, че кръвонасяданията като отделно травматично увреждане са представени в най- голям процент, следвано от комбинацията от повече от 1 вид травматично увреждане (фиг.5).

Вид на увреждането	Брой случаи	Процентно съотношение	Sp
Охлузвания	10	8,1%	2,46
Оток	1	0,8 %	0,80
Кръвонасядания	14	11,4%	2,86
Рани	1	0,8 %	0,80
Счупвания на кости	0	0 %	-
Увреждания на органи	0	0%	-
Комбинация	12	9,8%	2,68
Липсва информация за наличие на увреждания	**85**	**69,1%**	**4,16**

Разпределението на тези травми в зависимост от разположението им по анатомични области е представено на фигурата по- долу (фиг. 6):

Разположение на травмите	Брой случаи	Процентно съотношение	Sp
Глава	3	2,4%	1,37
Шия	3	2,4%	1,37
Гръден кош	3	2,4%	1,37
Корем	1	0,8%	0,80
Крайници	7	5,7%	2,09
Повече от една част от тялото	21	17,1%	3,39
Липсва информация за травматични увреждания	**85**	**69,1%**	**4,16**

По анатомична локализация и когато са налице травми по други части от тялото извън ано-гениталната област, травматичните увреждания най- често са разположени в повече от една област на тялото, следвано от тези в областта на крайниците. При наличие на

травматични увреждания по-често травмите не са групирани, като едва в 12,2 % от случаите е налице такава тенденция (фиг.7).

Наличие на групираност на травмите	Брой случаи	Процентно съотношение	Sp
Да	15	12,2 %	2,95
Не	23	18,7%	3,51
Няма информация за увреждания	**85**	**69,1%**	**4,16**

От анализираните случаи в изключително малък процент са представени специфичните травматични увреждания /фигурални кръвонасядания, двойноивичести кръвонасядания и кръвонасядания от пръсти/ като кръвонасяданията с характеристика на такива, получени от действието на пръсти са застъпени в 3,3%, а фигуралните- в 1,6% от случаите (фиг.8).

Вид увреждане	Брой случаи	Процентно съотношение	Sp
Двойноивичести кръвонасядания	0	0%	-
Фигурални кръвонасядания	2	1,6%	1,13
Кръвонасядания от пръсти	4	3,3%	1,61
Липсва информация за такива увреждания	**117**	**95,1%**	**1,94**

Честотното разпределение в зависимост от броя на травмите показва, че те са представени почти равномерно съобразно техния брой (фиг.9).

Брой на травмите	Брой случаи	Процентно съотношение	Sp
Единични	13	10,6%	2,77
Няколко	12	9,8%	2,68
Множество	13	10,6%	2,77
Липсва информация за увреждания	**85**	**69,1%**	**4,16**

Анализът на данните ни показва, че 84,6% процента от случаите на сексуално насилие са върху представители от женския пол спрямо 15,4 % при мъжкия при анализирани от нас 123 случая за 5-годишен период. Същото потвърждава проучването на Küçüker (2008), Aboul-Hagag et al. (2012), Platt et al. (2018), Silva et al. (2017), Morgan et al. (2017), а същото е установено от Грозева и кол. (2002), Radoynova et al. (2013) и Alexandrov et al.(2015), а именно, че жертви на сексуално насилие при децата са най- често представителите на женския пол.

Честотното разпределение в зависимост от гениталните травми, имайки предвид, че обработката на данните е извършена спрямо пострадалите деца от женски пол, не потвърждават съобщеното от Adams et al. (2001), че най- често срещаната травматична

увреда е разкъсване на задната комисура /36%/, като процентните съотношения за другите генитални увреди са доста по- високи спрямо установените от нас. Küçüker (2008) също съобщава за висок процент на травмите в областта на гениталиите /74%/, което не се потвърждава от нашето проучване. Процентът на разкъсване на химена е доста по- малък спрямо цитирания в проучването на Silva et al. (2017) /83% спрямо 34,6%/, макар, че то остава най- честото травматично увреждане видно при сексуално посегателство. Morgan et al. (2017) съобщава за относително малък дял на наличието на аногенитални травми, което до известна степен се потвърждава от нашите данни, където в болшинството от случаите липсват каквито и да е било увреждания в резултат на сексуалното насилие. Същото описва в своето проучване и Adams et al. (2017).

В генералната извадка в 2,4% от случаите е налице охлузване в областта на аналното отвърстие, а в 1,6% е налице разкъсване /рагада/ на ануса. Данните ни имат потвърдителен характер за проучването на Adams et al. (2017), а именно че най- често не са налице травматични увреждания в аногениталната област при извършено сексуално насилие, които да са индикатори за такова въздействие.

Що се касае за травматични увреждания извън ано-гениталната област, в голям процент от случаите не е налице информация за налични травматични увреждания от сексуалното насилие. Когато такива са налице в 17,1% от случаите те са в повече от една част на тялото, в 5,7% от случаите това е в областта на крайниците, а в областта на гръдния кош, шията и главата- те са представени с по 2,4 % от общата извадка. По корема травми са налице в 0,8% от случаите. Küçüker (2008) съобщава, че в 28,4% от случаите са налице и травми по тялото в резултат на сексуалното насилие, като този процент за общата извадка при нас е сходно с описаното от него. Morgan et al. (2017) съобщава в проучването си за доста по- малък процент на травмите извън гениталната област- 14%.

Заключение- След обработка на данните от изследването на деца- жерви на сексуално насилие, преминали през Отделението по съдебна медицина на УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, гр. Пловдив, и съпоставката им с резултатите, съобщени от български и чуждестранни автори, откриваме, че травматични увреждания, които могат да ни насочат към сексуално насилие са именно тези, разположени в областта на срамните устни, предна и задна комисура на влагалището, травми на самото влагалище и травми в областта на девствената ципа, най- широко застъпено като разкъсване на същата. Трудността при установяването на сексуално насилие над деца е в случаите на извършени блудствени действия или сексуален акт, при което липсват видими травматични увреждания, поради което е препоръчително медицинските специалисти да се придържат към утвърден алгоритъм, съдържащ подробно изследване на детето, започващо от начина на получаване на анамнестичните данни до редица лабораторни изследвания и консултации с различни специалисти с цел точна и навременна диагноза на този мултидисциплинарен проблем. Съдебните лекари, както и всички други медицински специалисти, за да се предпазят от недиагностициране на този подтип на синдрома на малтретираното дете, трябва да се придържат към правилото, че всяко дете с травматични увреждания по тялото и/или ано-гениталната област, трябва да се изследва като дете- жертва на сексуално насилие до потвърждаване на противното.

Библиография-

1. Закон за закрила на детето, ДВ 48, 2000г.

2. Конвенция за правата на детето. Приета от ОС на ООН, 20.11.1989 г.

3. Aboul-Hagag K., Hamed A. Prevalence and pattern of child sexual abuse reported by cross sectional study among the University students, Sohag University, Egypt. Egyptian Journal of Forensic Sciences (2012) 2, 89–96

4. Adams JA, Girardin B, Faugno D. Adolescent sexual assault: documentation of acute injuries using photo-colposcopy. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2001 Nov;14(4):175-80.

5. Alexandrov A., Kiryakova T., Miteva R., Timonov P., Christov A., Nikolov D., Metodiev D., Hristov S. Sexual violence in childhood – literature review and statistical study of the problem. Science & Technologies Volume V, Number 1, 2015 Medicine 295

6. Carole J. Child Abuse and Neglect- Diagnosis, Treatment, and Evidence Book 2010

7. Cordner S,Ehsani J, Bugeja L, Ibrahim J. Pediatric Forensic Pathology: Limits and Controversies. Victorian Institute of Forensic Medicine November 2007

8. Grozeva, M, Miteva R, Todorov T, Bachvarov E, Pasev T. Medical and juridical importance of forensic medical examinations. Sicnetific Conference with International Participation, Stara Zagora, Veterinary and Human Medicine, vol. 3, 2002, 133-135

9. Hristov St., Alexandrov Al., Nikolov D., Brainova Il., Kiryakova T., Christov A., Goshev M., Violence against children – statistical study for the period 2008-2010 by materials of Department of Forensic medicine and Deontology, University Hospital "Alexandrovska" – Sofia. Trakia journal of sciences, 2012, vol. 10 (2): 305-308

10. Karst WA, Nijs HGT, Bilo RAC. Child Abuse. 2013, Pages 101-104

11. Küçüker H. Analysis of 268 child and adolescent victims of sexual assault and the legal outcome. The Turkish Journal of Pediatrics 2008; 50: 313-316

12. Morgan L, et al. Child sexual assault reported to an acute sexual assault referral centre in London. Arch Dis Child. 2017.

13. Platt VB, Back IC, Hauschild DB, Guedert JM. Sexual violence against children: authors, victims and consequences. Ciência & Saúde Coletiva, (2018). 23(4), 1019 1031. https://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018234.11362016

14. Radoynova D, Miteva R, Burulyanova I, Ganchev D, Dokov W, Ivanov T, Kolev Y. Comparative Investigations of the Incidence of Sexual Assault in Three Regions of the Republic of Bulgaria during 1997-2006. Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš 2013;30(2):85-92

15. Silva WD, et al. Child Sexual Abuse Confirmed by Forensic Examination in Salvador, Bahia, Brazil. Am J Forensic Med Pathol. 2017.

16. Thompson S, Sanders B, Hibbard R. McDonald and Avery's Dentistry for the Child and Adolescent (Tenth Edition) 2016, Pages 110-119 Chapter 6 - Child Abuse and Neglect

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ЕТИЧНИ, ПСИХОЛОГИЧНИ И ДЕОНТОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОТО ОБСЛУЖВАНЕ

Нели Георгиева, Калина Андреевска, Емил Христов, Златка Димитрова
Факултет по Химия и Фармация,
Софийски Университет "Св.Климент Охридски", България

ETHICAL, PSYCHOLOGICAL AND DEONTOLOGICAL ASPECTS OF PHARMACEUTICAL SERVICES

Neli Georgieva, Kalina Andreevska, Emil Hristov, Zlatka Dimitrova
1Faculty of Chemistry and Pharmacy,
Sofia University "Saint Kliment Ohridski", Bulgaria

Abstract

Introduction: Professional ethics is a value-based normative theory about the behavior of people in every profession, especially the pharmacist. It explores, analyzes, compares and systematises moral values in the profession. **Purpose**: To investigate the ethical, psychological and deontological aspects of pharmaceutical services.**Methodology**: We have used a documentary analysis by examining the Ethical Code of the Bulgarian Pharmaceutical Union, the Law on the Professional Organization of Master of Pharmacists and Good Pharmaceutical Practice in Bulgaria **Results and discussion**: The ethics committee of the Bulgarian Pharmaceutical Union decides on the issues related to the application of the professional, moral-ethical and deontological norms arising in the exercise of the profession of "master of pharmacist". The main key points are covered in the Ethical Code. **Conclusion:** Pharmacists need to place patient care at the center of their professional practice to ensure optimal and effective pharmaceutical service.

Key words: ethical code, deontology, pharmacist

Увод

Речниците определят етиката като сфера, свързана с общия характер на морала и специфичните морални избори, които човек трябва да направи. С други думи, етиката произтича от моралната философия на човека. Личната философия на човека представлява значима част от всяко обсъждане на етиката. Етиката може да бъде повлияна от семейните ценности, образованието, социалното положение, професионалните дейности, религиозните убеждения и индивидуалните нужди. (APhA, Code of ethics, 1981)За фармацевта професионализмът е основната движеща сила за етичното поведение. Няма общ глобален стандарт относно етичния кодекс на фармацевтите, но всяка държава има набор от насоки относно етичния кодекс или кодекса на поведение за фармацевти. Професионалният орган, бордът или съветът на фармацевтите във всяка държава използва етичния кодекс или кодекса за поведение, за да защити професията. Такъв етичен кодекс или кодекс за поведение се използва като ръководство от професионалния орган относно действията,

които трябва да се предприемат за неправомерно или скандално поведение на фармацевтите-членове. Известно е в световен мащаб, че националният съвет за регистрация на фармацевтите или подобни органи предоставят кодекс за професионално поведение, за да осигури най-високата степен на етична и морална практика от фармацевти. Тези органи наблюдават и оценяват фармацевтите дали отговарят на етичните стандарти, залегнали в етичния кодекс. (APhA, Code of ethics, 1981)

Резултати

Законът за съсловната организация на магистър-фармацевтите в България урежда устройството, организацията и дейността на съсловната организация на магистър-фармацевтите, условията за упражняване на професията "магистър-фармацевт" и отговорността за нарушаване на Кодекса за професионална етика на магистър-фармацевта и на правилата за добра фармацевтична практика. Професионално съсловните организации имат водеща роля при създаването и утвърждаването на професионалната етика. Съсловна организация на магистър-фармацевтите по смисъла на този закон е Българският фармацевтичен съюз. Силата на едно съсловие, в това число и фармацевтичното, се базира на етиката и морала на всички членове. Комисията по етика на БФС се произнася се по въпросите, свързани с прилагането на професионалните, морално-етичните и деонтологичните норми, възникнали при упражняването на професията "магистър-фармацевт". Тя изготвя проект за Кодекс за професионална етика на магистър-фармацевта и се произнася по искане на съответните регионални комисии по етика и качество. Също така оказва методична помощ на регионалните комисии по етика и качество. Етичният кодекс полага основите на принципи, които всеки добросъвестен магистър-фармацевт трябва да спазва, както и да направи тези принципи обществено достояние. Основните правила са съставени с цел да подпомогнат магистър-фармацевта в ежедневната му работа и да улеснят взимането на решения свързани с професионалните задължения. Магистър-фармацевтът има морални задължения и изгражда взаимоотношения на доверие с пациента, като отговор на високото обществено признание на професията. Задължава се да помага на пациента да постигне максимална полза от лекарствата чрез рационалната им употреба.Той е посветен на здравето и хуманното отношение към пациента и пази неговото доверие, като подпомага пациента по грижовен, съчувствен и конфиденциален начин, като поставя грижата за пациента в центъра на професионалната си практика, отпуска лекарства по рецепта и без рецепта само когато е сигурен, че са безопасни, ефикасни и качествени. Той има само професионални взаимоотношения с пациента, основани на взаимно уважение, честност и съчувствие, като се съобразява с евентуалните последствия и безопасността на пациента. Магистър-фармацевтът уважава индивидуалните ценности и достойнството на всеки пациент, информирания избор на пациента, който отказва лечение и живее в риск, достойнството на пациент с намалена компетентност и се опитва да го подпомогне по подходящ начин и степен във вземането на най-доброто решение за неговото здраве, като пази и правото на конфиденциалност на пациента. (Кодекс за професионална етика на магистър-фармацевта, 2010)

Пациентите очакват състрадание и разбиране за тях като индивиди. Всички пациенти са различни. Всеки от тях има уникални вярвания, опит, емоции и разбирания за здравето и лекарствената употреба. Практикуващите ФГ подкрепят личните убеждения и обичаи на пациента и това е от голямо значение. Всеки фармацевт е необходимо да е информиран за вярванията и обичаите на пациентите от много и различни културни среди, защото решенията, които ще се вземат, трябва да бъдат в синхрон с тях и да отразяват желанията на пациента. Отделянето на време, за се разбере опита свързан с ЛУ на отделни пациенти, ще демонстрира интерес на фармацевта към пациента. Нуждите на пациентите формират приоритети и насочват дейностите на практикуващите ФГ. Когато напълно се осъзнае, че нуждите на пациента са в центъра на това, което се прави за него, ще стане

ясно какво е да имате практика, ориентирана към пациента. Това е крайъгълният камък на практиката за фармацевтични грижи. Пациентите очакват фармацевтите да бъдат компетентни в това, което правят, да документират грижите, които се предоставят и да оценяват дали са постигнати желаните цели на терапията.

Пациентите очакват да получат подходящите лекарства за техните медицински проблеми и очакват лекарството да е ефекетивно. Пациентът трябва се насърчава да се свърже с фармацевта, когато възникнат въпроси или се появят проблеми. Въпреки че ще се работите в тясно сътрудничество с пациента и неговия практикуващ лекар, винаги фармацевтът трябва да поема отговорност за резултатите, произтичащи от лекарствената терапия. Пациентите трябва да знаят, че ще намерите решения на проблемите му. Пациентите ще очакват да разберат кога ще ги насочите към някой друг специалист с различен опит. Пациентите ще очакват да бъдете техен застъпник за всичките им нужди, свързани с ЛУ. (Кодекс за професионална етика на магистър-фармацевта, 2010)

Това ще изисква да се развият специални взаимоотношения между фармацевта и пациента, подобно на връзката, която пациентите имат с други специалисти, доставчици на здравни услуги. Тези взаимоотношения изискват да се уважава всеки пациент и неговите ценности, възгледи, предпочитания и желания, когато предстои вземне на решения относно лекарствата. Това, което пациентът иска и се нуждае е основна грижа на практика от специалистта по фармацевтични грижи. Пациентите трябва да могат да очакват, че ще се осигури възможно най-добрата лекарствена терапия за тях. Ще очакват също така да се гарантира и безопасността като важен приоритет .

Магистър - фармацевтът уважава правото на пациента на фармацевтична услуга и е длъжен да му я осигури. Когато не може да бъдат отпуснати предписани лекарства или услуги, магистър-фармацевтът е длъжен да пренасочи пациента, така че това да бъде направено на друго удобно за него място. Той е длъжен да подсигури непрекъснатост на фармацевтичната услуга чрез подходяща комуникация и координация и служи на нуждите на обществото и неговите членове. Той трябва да е в коректни отношения с колегите си, като в случай на различия се ръководи само от интересите на пациента и не трябва да петни името на свои колеги, като изказва мнения и съмнения относно компетентността и дейността им без конкретни данни и доказателства. Магистър-фармацевтът не трябва да участва в нелоялна професионална и търговска конкуренция или такава, която ще накърни доброто име на професията или ще навреди на колега, на пациент или на обществото. Недопустимо е използването на търговски и ценови подходи за лекарствени продукти по лекарско предписание с цел пренасочване на пациенти от една аптека в друга. Всеки магистър-фармацевт е длъжен да съдейства при обследването на компетентността на свой колега, като предоставя точни, обективни и професионални данни. Магистър-фармацевтът е задължен да се консултира с колеги и да пренасочва пациента, когато счете за необходимо. Магистър-фармацевтът осъществява сътрудничество с други медицински и здравни специалисти с цел постигане на качествено обслужване на пациента. Консултирането между медицинските специалисти трябва да бъде единствено с цел подобряване на здравето на пациента. Магистър-фармацевтът не трябва да се включва в каквато и да било дейност или да има поведение, които биха могли да уронят престижа и общественото доверие на медицинските професии. Като осъзнава своята компетентност и умения той е длъжен да насочва пациентите към други медицински и здравни специалисти, когато е необходимо и не може да влиза в съдружия или договорки, които биха нарушили независимото професионално решение или биха попречили на правото на пациента на информиран и свободен избор. (Правила за добра фармацевтична практика, 2016)

Деонтологията е наука за моралните и професионални дългове на медицинските работници. Тя включва система от етични, професионални принципи и правила (законова база), както и произтичащите от тях права и отговорности на медицинските работници. Нравствен дълг е осъзнатото нравствено изискване и целенасочено реализирано задължение, в основата на което е доброто, схванато като ценностна система. Категорията

дълг е свързана и с други понятия като: отговорност, дисциплина, самосъзнание, мотив и съвест. Предмет на деонтологията е изучаване и формиране на професионалното поведение на медицинските работници. Целите са повишаване ефективността на медицинските дейности и регулиране взаимоотношенията лекар/фармацевт-пациент; лекар-лекар; лекар-фармацевт; фармацевт-фармацевт; отстраняване на вредните последствия от непълноценната работа. Тя се състои от два раздела обща и специална. Общата част изучава и формира общите принципи и правила за задължителното професионално поведение. Специалната част изучава специфичните аспекти на дълга при различните видове медицински специалисти. Професията на медицинския специалист е „комуникативна“ професия със силно заложен в себе си социален елемент. Тя не може да бъде упражнявана без наличието на теоретични познания и практически умения по комуникативност. Човекът, и особено болният човек, винаги ще търси контакти с професионалисти, от които ще очаква човешко общуване, разбиране, съчувствие, съпричастност и подкрепа. (Van den Brink,H.,2012)

Фармацевтът е необходимо да притежава определени качества и умения, за да осъществява ефективно професионално общуване с пациента. Някои от тях са: тактичност, уважение към болния, доброжелателност, отзивчивост и емпатийност. Пациентът, посещавайки за пръв път аптеката, веднага несъзнателно обръща внимание на външния вид на фармацевта. Понякога първото впечатление определя бъдещите взаимоотношения. Фармацевтът -”визитната картичка на аптеката”- от съществено значение е умереността, точността и дисциплината му. Според позата, начина на комуникация, се създава и начина на протичане на работа за конкретното лице. След като влезе в аптеката, пациентът се отправя към фармацевта. Установява се контакт с пациента. Тук е необходимо да се съобразим с интонацията, със ситуацията и със способността да използваме подходящи думи и изрази. Трябва да сме наясно, че запазването на човечността е изкуство да се преодолее болестта, не само чрез лекарства, но и чрез думи. Фармацевтът трябва да умее да изслушва. На пациента трябва да му бъде дадена възможност да говори, защото както е посочено в една латинска поговорка: това е лек за душата. Не трябва дълго и упорито да се набляга на лечебния ефект на лекарството, защото това поражда съмнение и недоверие при пациента. Фармацевтът трябва да се съсредоточи единствено и само върху своята работа с дадения пациент, защото средата е динамична. (Кодекс за професионална етика на магистър-фармацевта, 2010)

Деонтологията е изкуство да се преодолее болестта, не само чрез лекарства, но и чрез психическа нагласа. Основна и най-голяма ценност на фармацевтичната професия е: здравето, благосъстоянието и безопасността на пациента.; професионална компетентност и отговорност; честност, хуманност, милосърдие и емпатия; тактичност и вежливост в отношенията с пациенти, колеги и обществото; толерантност към религиозни убеждения, етническа и политическа принадлежност и други специфични индивидуални особености и еднаквост и равнопоставеност в отношенията към пациентите, независимо от обществено, социално и материално положение. ((Van den Brink,H.,2012)

Стратегиите за подобряване на комуникацията с грижа за пациента са: да им се обясняват нещата ясно и с равен тон; фокусирането да е върху ключови съобщения, като се изисква повтарянето им, да се провежда обучението им, като се проверява какво е нивото на разбиране, да се използват отворени въпроси и да се използват обучителни материали за да се увеличат шансовете завярн предаване на информацията

Споровете от професионален, етичен и деонтологичен характер между магистър-фармацевти са от компетенцията на Комисиите по етика и качество на РФК на БФС. Магистър-фармацевтите носят отговорност за неспазване на правилата, определени в Кодекса за професионална етика на магистър-фармацевта; и неспазване на правилата за Добра фармацевтична практика. Нарушенията се установяват с акт за констатирано нарушение. Актовете се съставят от членовете на комисията по етика и качество към

съответната регионална фармацевтична колегия (РФК). Наказателните постановления се издават от председателя на управителния съвет на РФК. Препис от наказателното постановление се изпраща на работодателя на наказаното лице. (Кодекс за професионална етика на магистър-фармацевта, 2010)

Фармацевтичната професия претърпява промяна в парадигмата от фокусирана върху лекарствени продукти професия, чиято основна функция е отпускане на предписания към функция, ориентирана към пациента, което подчертава "споделената" отговорност между пациента и фармацевта за постигане на оптимални резултати от лекарствената терапия. Фармацевтичната грижа отразява тази промяна и се определя като „отговорното осигуряване на лекарствена терапия с цел постигане на определени резултати, които подобряват качеството на живот на пациента" (Hepler and Strand, 1990). Целта е да се подобрят резултатите от лекарствената терапия, като изисква от фармацевтите сътрудничество с техните пациенти и други здравни специалисти, за да съставят, прилагат и наблюдават лекарствената терапия на пациента (Hepler and Strand, 1990). Фармацевтичната грижа е приета и включена в мисията на повечето професионални фармацевтични асоциации в целия. Осигуряването на фармацевтични грижи изисква отчасти разработването на етично споразумение между фармацевта и пациента (Berger, 1993). Основният акцент на този етичен код е споделената отговорност за положителните резултати от лекарствената терапия между фармацевта и пациента. Етично, не е достатъчно за фармацевта да приеме, че познава най-добре нуждите на пациента; пациентът трябва да бъде част от процеса на вземане на решения (Berger, 1993).

Заключение

Фармацевтите са съществена част от мултидисциплинарния екип на здравеопазването. Те помагат да се гарантира, че лекарствата се използват по най-безопасния и най-ефективен начин. Въпреки това, професията, особено в откритата аптека, се намира на пресечната точка между здравеопазването и търговията на дребно, тъй като печалбите се получават от продажбата на лекарства. Това поражда редица етични проблеми и нужда от насоки, на които да се основават решенията, базирани на моралните задължения и добродетели. Важно е фармацевтите винаги да поддържат професионалния си интегритет и да се стремят да предоставят най-доброто обслужване на своите пациенти. Това включва следдипломно обучение и натрупване на нови познания, които биха могли да повлияят на техните решения, и издигането престижа на професията.

Литература

1. American Pharmaceutical Association. Code of ethics.Washington, DC: Author, 1981.
2. Кодекс за професионална етика на магистър-фармацевта - HTTPS://BPHU.BG/39_КОДЕКС_ЗА_ПРОФЕСИОНАЛНА_ЕТИКА_НА_МАГИСТЪР-ФАРМАЦЕВТА/76_ВЪВЕДЕНИЕ.HTM
3. Правила за добра фармацевтична практика, 2016, https://bphu.bg/40_ПРАВИЛА_ЗА_ДОБРА_ФАРМАЦЕВТИЧНА_ПРАКТИКА.ht
4. Van den Brink,H., Nntini Haridass, I., Syranyan, V., The development and implementation of pharmaceutical care across border, Annales Pharmaceutiques Françaises,Volume 70, Issue 2, March 2012, Pages 82-87
5. Закон за съсловната организация на магистър-фармацевтите https://bphu.bg/31_Закон_за_съсловната_организация_на_магистър-фармацевтите.htm
6. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care, Am J Hosp. Pharm 1990;47:533-543
7. Bruce,A. Berger, Building an effective therapeutic alliance: competence trustworthiness, and caring, Am J Hosp Pharm. 1993 Nov;50(11):2399-403. Bruce A. Berger

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ЕКСПРЕСИОНЕН АНАЛИЗ НА МИКРОРНК МОЛЕКУЛИТЕ - МИР30В, МИР30D, МИР335 И МИР548 В ПРОЛИФЕРАТИВНА, РАННА СЕКРЕТОРНА И СРЕДНА СЕКРЕТОРНА ФАЗА В ЕДИН ЦИКЪЛ НА ЗДРАВА ФЕРТИЛНА ЖЕНА

Мария Николова[1,2], Апостол Апостолов[1], Галина Яхубян[1], Младен Найденов[1]

1. Пловдивски Университет „Паисий Хилендарски“

2. Център за женско здраве гр.Пловдив

EXPRESSION PROFILE OF THE MICRORNAS- MIR30B, MIR30D, MIR335 AND MIR548 IN PROLIFERATIVE, EARLY-SECRETORY AND MID-SECRETORY PHASES OF ONE MENSTRUAL CYCLE OF A HEALTHY FERTILE WOMAN

Maria Nikolova[1,2], Apostol Apostolov[1], Galina Yahubyan[1], Mladen Naydenov[1]

1. University of Plovdiv “Paisii Hilendarski”

2. Center for Women’s Health, Plovdiv

Abstract

Endometrium is the inner lining of the uterus and recent years there has been a focus on the cross-talk molecules between the embryo and the receptive endometrium corresponding to the problem of difficulties in conception. In our study, as part of a larger project searching for the molecular factors responsible for the endometrial receptivity, expression profiles of several small regulatory RNA molecules - miR30b, miR30d, miR335 and miR548 were determined in one cycle of a healthy fertile woman. Our data reveal interesting observations related to the miiRNA expression alternations during the transitions from proliferative to secretory phases, Window of Implantation incl.

Key words: Endometrium, microRNAs, Real-time PCR

ВЪВЕДЕНИЕ

МикроРНК молекулите са малки регулаторни молекули , които участват в контрола на редица процеси в живите организми, включително човек. Те участват в динамичните промени на ендометриума и процесите свързани с имплантационния процес и патофизиологията на репродуктивните заболявания (Hull and Nisenblat 2013). Предполага се, че едни от най-подходящите микроРНК за определяне на оптимална ендометриална рецептивност са именно миР335 и миР548 и някои представителите на семейство миР30 - миР30b и миР30d (Altmae et al., 2013).

Един от най-точните методи за количествено определяне експресията на малки молекули, каквито са и микроРНК молекулите, е разработеният от Чен и сътрудници (Chen et al., 2005). При този метод първоначално се осъществява обратна транскрипция на

малките РНК молекули с използването на праймер от типа "стъбло-примка" (от англ. Stem-loop, SL). Вторият етап от определянето на относителното количество на микроРНК молекулата, която е обект на изследването в пробата се осъществява чрез полимеразна верижна реакция (ПВР) в реално време (Chen et al., 2005). Чувствителността и специфичността на метода го прави много подходящ за определяне нивата на малките РНК молекули в малки количества тотална РНК, а дори и в единични клетки като изходен материал. Методът разработен от екипа на Чен е свързан с използването на TaqMan проба, но за количественото определяне на микроРНК може да се използва и друг метод за флуоресцентна детекция, а именно с багрилото SYBR Green.

МАТЕРИАЛИ и МЕТОДИ

Материал

Обект на изследване *Homo sapiens.*

Тъканен материал – проби от ендометриум.

Начин на датиране на пробите – чрез определяне количеството на лутеинизиращ хормон (LH) в проби от кръв.

- Проби в пролиферативна фаза (ден 8 от менструалния цикъл); ранна секреторна фаза - 2-ри ден след LH пика (LH+2);
- Проби в средна секреторна фаза, обхващащи Имплантационния прозорец – съответно 7-ми и 9-ти ден след LH пика (LH+7 и LH+9).

Изолиране на РНК

Изолирането на тотална РНК бе осъществено с кит Nucleospin miRNA на MACHERY NAGEL (LOT 1505/005), в комбинация с фенолен реагент QIAzol на QIAGEN (cat. No. 79306).

Обратна транскрипция на микроРНК

Обратната транскрипция – синтез на комплиментарна ДНК (кДНК) на микроРНК молекулите, които са обект на изследването е използван кит на Thermo Scientific - RevertAid H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit.

Стъпка 1: В подходящи епруветки се поставят 1 µg тотална РНК, праймер стъбло-примка (SL) и вода до краен обем 12.5 µl. Реакционната смес се инкубира за 5 min при 65°C за разрушаване на вторични структури.

Стъпка 2: Приготвят се останалите компоненти за обратната транскрипция: 5x ReactionBuffer – 4 µl; RNase инхибитор – 0.5 µl (20U/реакция); dNTP Mix – 2 µl (1mM крайна концентрация); Обратна транскриптаза –200U/реакция.

Стъпка 3: Към всяка от пробите от стъпка 1 (12.5 µl) се прибавя 7.5 µl от реакционната смес от стъпка 2 и крайният обем на сместа е 20 µl.

Реакцията протича при следните температурни условия: 16°C/30 min; следват 60 цикъла от повтарящи се температурни цикли 30°C/15, 42°C/15 s и 50°C/1s. Следва прекратяване на реакцията чрез загряване до 70 °C за 5 min.

Полимеразна-верижна реакция (ПВР) в реално време

Реакционната смес за ПВР в реално време включва флуоресцентното багрило SYBR Green (Genaxxon). Апаратът, който е използван за експериментите е Apllied Biosystems 7500 Real-time PCR апарат.

За осъществяване на реакциите, кДНК, получена от обратната транскрипция се разрежда десет пъти. От така разредената кДНК се взима по 5 µl за всяка реакция. Добавят се по 0,75 µl от прав и 0,75 µl обратен праймер (крайна концентрация от 0.2 µM) в краен обем от 25 µl, 7 µl вода чиста от нуклеази и 12.5 µl SYBR Green с ROX. Условията за инкубирането на реакциите са следните: 50°C за 2 min, 95° за 10 min, и 40 цикъла на амплификация при 95° за 15 s и 60° за 1 min. Всяка реакция се провежда в три технически

повторения. Като ендогенна контрола се използва U48, а пробата от пролиферативната фаза се приема за референтна и нейната относителната експресия се приема за единица, (RQ=1).

Ct стойностите на реакциите са получени от софтуера на Apllied Biosystems 7500 Real-time PCR апарата v.2.0.1. Относителната експресия на гените се определя спрямо нивата на експресия на U48 РНК чрез калкулиране на разликата в Ct стойностите между Ct на анализираната микроРНК и Ct стойността на конститутивно експедиращата се U48 за всяка проба. RQ – относителното ниво на транскрипта, се изчислява, използвайки следното уравнение:

$$\text{Относително количество} = \frac{2^{-(\Delta Ct\text{микроРНК в секреторна фаза} - \Delta Ct\text{микроРНК в пролиферативна фаза}}}{2^{-(\Delta Ct\ U48\text{ в секреторна фаза} - \Delta Ct\ U48\text{ в пролиферативна фаза}}}$$

ΔCt – Средно аритметичната стойност на Ct стойностите от трите технически повторения за всеки ген и за всяка проба.

Праймерни ДНК олигонуклеотиди

Праймерите са създадени според протокола на Чен и сътр. (Chen et al., 2005). Обратната транскрипция се осъществява чрез хибридизация на микроРНК молекулата с праймера "стъбло-примка" (SL праймер). Нуклеотидната последователност на SL праймерът позволява формирането на два различни региона: 5'-регион, който е универсален, и 3'-регион, който е ген-специфичен и хибридизира с 3'-края на микроРНК молекулата. След синтезирането на кДНК за съответната микроРНК, следва ген специфична амплификация, чрез използването на двойка праймери – прав и обратен. Правият е ген-специфичен праймер, а обратния праймер, хибридизира с универсалния регион на SL праймера.

Праймерите са синтезирани от IDT (USA) и разтворени в стерилна, чиста от нуклеази вода.

Бази данни

Информацията за секвенции, локализация, функция на гените и зрелите форми на микроРНК молекулите бе получена от базите данни mirBASE (www.mirbase.org) и NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov).

РЕЗУЛТАТИ и ДИСКУСИЯ

Дизайн на SL праймери и прави праймери за ПВР-базиран експресионен анализ на микро РНКи – миР30b, миР30d, миР548 и миР335

За да бъде извършена обратната транскрипция на зрялата микроРНК молекула е необходимо тя да хибридизира с SL праймер. Информацията за секвенциите на зрелите форми на миР30b, миР30d, миР548 и миР335 беше извлечена от базата данни mirBASE (Таблица 1). Въз основа на тези секвенции беше направен дизайн на ген-специфични SL праймери за обратна транскрипция и прави праймери за ПВР (Таблица 1) за всяка от четирите микроРНК. По подобен начин беше направен дизайн на SL праймер и прав праймер за ендогенната контрола U48 (Таблица 1), като информацията за нейната нуклеотидна секвенция беше получена от NCBI. Универсалният обратен праймер е според Чен и сътр. (Chen et al., 2005).

Таблица 1 SL праймери и прави праймери за ПВР-базиран експресионен анализ на микро РНКи – миР30b, миР30d, миР548 и миР335

МикроРНК	Секвенция на микроРНК	Праймер	Секвенция на праймер
миР30b	uguaaacauccuacacucagcu	SL (стъбло-примка)	gtcgtatccagtgcagggtccgaggtat tcgcactggatacgacagctga
		F (прав)	gcgcctgtaaacatcctacac
миР30d	uguaaacaucccgacuggaag	SL (стъбло-примка)	gtcgtatccagtgcagggtccgaggtat tcgcactggatacgaccttcct
		F (прав)	gcgtgtaaacatccccgac
миР 548	caaaaacugcaguuacuuuugc	SL (стъбло-примка)	gtcgtatccagtgcagggtccgaggtat tcgcactggatacgacgcaaaa
		F (прав)	gggtataccaaaaactgcagtta
миР 335	uuuuucauuauugcuccugacc	SL (стъбло-примка)	gtcgtatccagtgcagggtccgaggtat tcgcactggatacgacggtcag
		F (прав)	gggtgagacttttcattattgct
Ендогенна Контрола U48	agtgatgatgaccccaggtaactct gagtgtgtcgctgatgccatcaccg cagcgctctgacc	SL (стъбло-примка)	gtcgtatccagtgcagggtccgaggtat tcgcactggatacgacggtcag
		F (прав)	ccaggtaactctgagtgtgtc
Универсален обратен праймер			gtgcagggtccgaggt

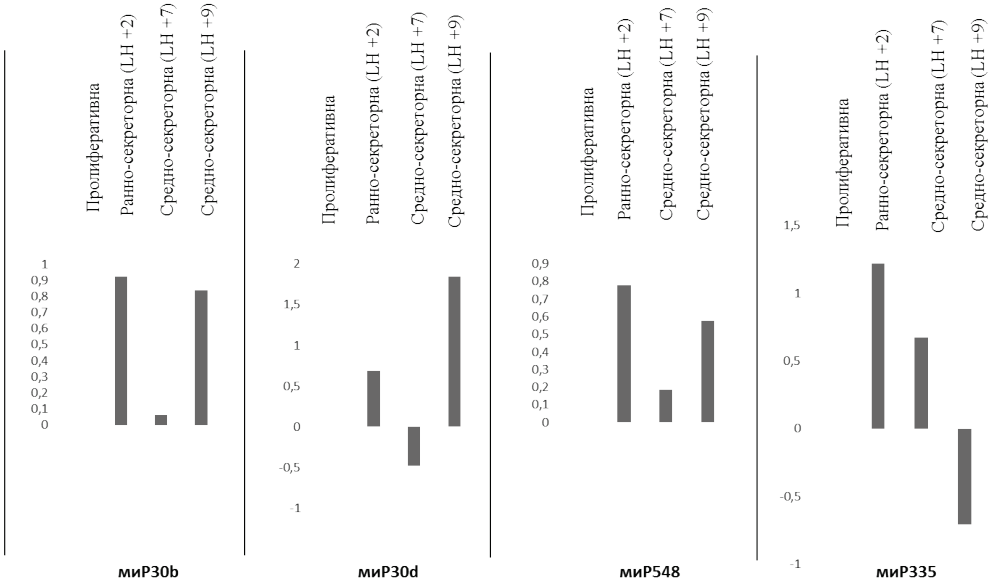
Диференциална експресия на миР30b, миР30d, миР548 и миР335 в пролиферативната и секреторната фаза на менструалния цикъл, анализирани чрез ПВР в реално време

Диференциалната експресия на четирите микро РНК молекули е проведена в четири фаза от един ендометриален цикъл на здрава, фертилна жена в репродуктивна възраст. Фазите са пролиферативна (8-ми ден от менструалния цикъл), ранна секреторна (LH+2) и две фази в средна секреторна фаза (LH+7 и LH+9). От всяка проба беше изолирана РНК, впоследствие беше осъществена обратна транскрипция за миР30b, миР30d, миР548, миР335 и ендогенната контрола U48. От получената кДНК бяха проведени ПВР в реално време резултатът от който беше използван за анализ на транскрипционните нива на микро РНК молекулите от интерес. Анализът показа увеличено ниво на зрелите миР30d миР30b и понижена експресия на миР335 в средно-секреторна фаза (LH+9) Резултатите от проведения експеримент са в съответствие с данните от анализа, проведен от Алтмей и сътрудници (Altmäe et al., 2013). За миР548 резултатът от проведения ПВР в реално време експеримент показа повишена експресия в средно-секреторна фаза (LH+9) , което не потвърждава резултатите от експериментите на Алтмей. По отношение на останалите фази от ендометриалния цикъл, анализираните микро РНК показаха динамична експресия, свързана с рязко повишаване в ранно –секреторна фаза и последващо понижаване в средно-секреторна фаза (LH+7).

Участието на микро РНК молекулите в подготовката на ендометриума за имплантационния прозорец е от особен интерес през последните години. Съществуват редица публикации изследващи динамиката на микроРНК-и като миР30d, миР30b, миР31, миР494, миР130b, миР548n в този процес (Qian et al., 2009; Altmäe et al., 2013; Kuokkanen 2010, Altmäe et al., 2017). За значението на тези микро РНК говори и факта, че техните предполагаеми прицелни информационни РНК са кодирани от гени, участващи в процеси като клетъчна пролиферация, апоптоза и регулация на транскрипцията, които се случват по време на цикличните промени в ендометриума.

МиР30d, миР30b, миР548 и миР335 вероятно имат съществена роля в процесите на препрограмирането на клетките на ендометриума. Тяхното анализиране би могло да покаже, че те имат потенциал да служат като биомаркери за диагностициране на

рецептивността му или да бъдат използвани в репродуктивната медицина при терапевтични процедури.



Фигура 1. Диференциална експресия на миР30b, миР30d, миР548 и миР335 в Пролиферативна, Ранна секреторна (LH+2), Средна секреторна фаза (LH+7) и (LH+9) на менструалния цикъл

Цитирана литература:

1. Altmäe S, Martinez-Conejero JA, Esteban FJ, Ruiz-Alonso M, Stavreus-Evers A, Horcajadas JA, Salumets A.: MicroRNAs miR-30b, miR-30d, and miR-494 regulate human endometrial receptivity (2013) Reprod Sci. 20(3):308-17
2. Altmäe S, Koel M, Võsa U, Adler P, Suhorutšenko M, Laisk-Podar T, Kukushkina V, Saare M, Velthut-Meikas A, Krjutškov K, Aghajanova L, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K, Giudice L, Simón C, Salumets A: Meta-signature of human endometrial receptivity: a meta-analysis and validation study of transcriptomic biomarkers (2017) Sci Rep. 7(1):10077
3. Chen C, Ridzon DA, Broomer AJ, Zhou Z, Lee DH, Nguyen JT, Barbisin M, Xu NL, Mahuvakar VR, Andersen MR, Lao KQ, Livak KJ, Guegler KJ: Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR (2005) Nucleic Acids Res. 33(20):e179.
4. Kresowik JD, Devor EJ, Van Voorhis BJ, Leslie KK.: MicroRNA-31 is significantly elevated in both human endometrium and serum during the window of implantation: a potential biomarker for optimum receptivity (2014) Biol Reprod. 91(1):17.
5. Kuokkanen S, B. Chen, L. Ojalvo, L. Benard, N. Santoro, J. W. Pollard: Genomic Profiling of MicroRNAs and Messenger RNAs Reveals Hormonal Regulation in MicroRNA Expression in Human Endometrium (2010) Biology of Reproduction, Volume 82 (4) 791–801,
6. Hull ML, Nisenblat V: Tissue and circulating microRNA influence reproductive function in endometrial disease. (2013) Reprod Biomed Online. 27(5):515-29.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ОРГАНИЗАЦИОННИ МОДЕЛИ ЗА СПЕШНА МЕДИЦИНА – ОБЗОР

Кирил Атлиев
Катедра „Урология и обща медицина“,
Медицински университет - Пловдив

ORGANIZATION MODELS FOR EMERGENCY – REVIEW

Kiril Atliev
Department of Urology and General medicine,
Medical university of Plovdiv

Abstract
Optimizing the activity of emergency units is an up-to-date and necessary activity to improve the health care of the population. Organizational models are used across countries to greatly assist the care of patients in emergencies.
This article presents some of the most common patterns related to the organization of emergency medical care.
In recent years, there has been a steady increase in the need to find an effective and efficient solution more quickly, and these are the daily challenges faced by emergency medical professionals.
Keywords: emergency, organizational models

Въведение

В повечето европейски държави (Германия, Австрия, Белгия, България и др.) осигуряването на медицински грижи на пациенти в спешни състояния се осъществява от лекари. В много други страни САЩ, Англия) спешната медицинска помощ се предоставя предимно от немедицински персонал (парамедици), повечето от които работят в тясна връзка с клиника по предписани инструкции или по т. нар. медицински инструкции от разстояние.

В настоящата статия са представени някои от най-разпространените модели свързани с организацията на спешната медицинска помощ.

Моделите, които са внедрени в здравеопазването силно зависят от историческото развитие и спецификата на медицинското обслужване в съответната държава. Въпреки голямото разнообразие в практиката се налагат три модела на организация на спешната медицинска помощ. Няма доказателства, че един модел е по-добър от другия, тъй като е трудно да се осъществи контролиран сравнителен опит. Основните изисквания за развитие на организираната спешна медицина могат да се групират съобразно участниците:

- заинтересовани лекари,
- подкрепа от други специалности,
- държавна подкрепа,
- адекватна и обновявана здравна инфраструктура.

Инфраструктурните компоненти включват здравни заведения, програми за обучение на доставчици на здравни услуги, специализирана помощ при насочване, транспортни и комуникационни системи.

Видове организационни модели

1. *Модел на отдалечените (селски) райони* - Основната медицинска помощ в общността се предоставя от общопрактикуващи лекари (Bursch, 1993).

Това е икономически ефективен модел за слабо населени райони. Семейните лекари осигуряват спешна помощ в своите служби или клиники, както и чрез 24-часови услуги за домашно повикване и домашни посещения. Британската асоциация за незабавна грижа (BASICS) е официално създадена през 1977 г. от семейни лекари за предоставяне на доброволно спешно покритие в селските райони. В Канада и Йордания са създадени специално подготвени програми за обучение на семейни лекари за специализация и сертифициране по спешна медицина (Canadian Institute for Health Information, 2005, 2012).

2. *Англо-американски модел* - болнична спешна медицина (предоставя се от специалисти по спешна медицина - спешни лекари в лечебни заведения) (Model of the Clinical Practice, 2016; Capasso, 2002). Това е моделът, който обикновено се възприема като съвременна „спешна медицина“. По същество той се практикува в англоговорящи страни като Британските острови, Северна Америка, Австралия, Нова Зеландия, Сингапур и Хонконг. Спешната медицина е призната като независима специалност, а департаментите/отделенията за спешна помощ пациентите се лекуват от насочено обучени лекари за оказване на спешна медицинска помощ. Парамедиците се приемат като "лекарски помощници".

Имената на службите за спешна помощ в тези страни са претърпели различни промени, от отделение за злополуки, стая за злополуки, спешна клиника, спешна помощ, неотложно отделение, отделение за спешни случаи, център за спешни случаи, неотложно и амбулаторно обслужване (Burt, 2006; Porter, 2004; Chalfin, 2007; Chan, 2005). За да се прецизират новите аспекти в оказването на спешната медицинска помощ днес наименованията са променени (Accident and Emergency Ward/Department) или травма център.

В тези департаменти преди 70-те години пациентите са били обслужвани от най-младите лекари на ротация (ординатори или специализанти) или общопрактикуващи лекари (Bertoty, 2007; Boger 2003; Bursch, 1993). Трябва да се отбележи тяхната пълна автономност – работата им се осъществявала без специализиран надзор. Обикновено услугите са се предоставяли от обществени или благотворителни институции като грижа за бедните или лицата в неравностойно положение. Основен недостатък на тези услуги е тяхната ограниченост по обхват и недостатъчност по обем. Пострадалите са се обслужвали в степен до „сортировка за болнични отделения“. Лекарите, работещи в тези отделения и департаменти са били възприемани от колегите си като лекари, които са се „провалили“ или са се представили лошо в други специалности или нямат желание за по-нататъшно развитие.

Приемът и обработката на спешните пациенти е била изключително опростена - снемане на анамнеза, максимално ограничен набор изследвания и процедури, което е позволявало бърз оборот на пациентите (Choi, 2006). На тази база започва развитието на система за спешна медицина, която преминава през стъпките на формиране на националната организация, разработване на програми за обучение теоретично и практическо по време на следдипломна специализация, изпит за сертифициране на борда, статут на официална специалност и издаване на диплома за специалност. Развитието на „зрялата“ спешна медицина включва и разгръщането на допълнителни системи - транспортна система, травма система, национални бази данни, система за осигуряване и оценяване на качеството, медицина основана на доказателства и медицина при бедствия.

3. *Френско-германски модел* - спешна медицинска помощ като елемент на предболничната помощ. (Model of the Clinical Practice, 2016; Andrulis, 1991; Cillier, 2002)

Това е моделът в повечето европейски страни и в Общността на независимите държави (Cocei, 2002; Cole, 2016). Спешна медицина се практикува от лекари с призната специалност (все още относително малко на брой), анестезиолози, общопрактикуващи лекари или специализанти. Те практикуват само доболнична помощ. Пациентите се

подлагат на диагностициране и лечение, при възможност на място. Ако лечението не е възможно те се насочват за прием директно в специализираните звена за болнична помощ или при нужда преминават през спешно отделение. Парамедикът не е основно звено (Георгиева, Костадинов, Етова, 2017).

Системите за спешна медицинска помощ се развиват и по отношение на транспортните средства, персонала и определената дестинация. В първите години на установяване на спешната медицина „линейките“ са се управлявали от погребални агенти, поради факта, че само те са разполагали със средства за транспортиране на лежащи пациенти и не са били нищо повече от транспортни средства. През годините линейките еволюирали в днешно време са "гръбнака" на спешната помощ, особено в отдалечените от градските центрове региони. Линейки оборудвани със средства за оказване на първа долекарска помощ и персонал обучен за оказване на BLS (Basic Life Support) или ALS (Advanced Life Support) (основно парамедици) персонал двата типа на доболнични транспорт в англоговорящите страни. В Европа, Русия и Китай лекарите пътуват с „напреднали“ линейки. Не всички пациенти се транспортират до болницата, тъй като те могат да бъдат лекувани на място. В специални ситуации могат да бъдат използвани „мобилни интензивни отделения“, хеликоптери или дори самолети, на борда на които работят специално обучени екипи за оказване на първа лекарска и отчасти специализирана помощ (анестезиолози-реаниматори) по време на въздушна евакуация.

С развитието на спешната медицина се променя и алгоритъма за медицинска евакуация. Докато в близкото минало пациентите редовно са се транспортирали до най-близката болница, днес правилото е транспортирането до най-близката болница, която е със способности за дефинитивно лечение на пациента.

С увеличаване на населението, особено в големите мегаполиси, се повишаване процентът на възрастните граждани и все по-изразените проблеми в оказването на доболнична спешна помощ от общопрактикуващите лекари, както в градските, но по-изразено в слабо населените и отдалечените селища, се увеличава значимостта на спешната медицина. Поради увеличената потребност на населението от спешна помощ и страните, които не са организирали спешната си помощ по англо-американския модел се налага развръщането на спешни отделения с готовност да приемат, диагностицират и започват (понякога и дефинитивно лекуват) лечение на ежегодно нарастващ брой пациенти със спешни, животозастрашаващи състояния (Todorova, Etova, Mihailova, 2019).

От проведения анализ на достъпните ни литературни източници могат да се направят следните **изводи** относно спешната медицинска помощ и повишаващите се предизвикателства към спешните отделения:

- спешната медицинска помощ е била необходима от зараждането на човешкото общество;
- техниките за оказване на спешна, животоспасяваща медицинска помощ са се развивали заедно с развитието на медицината;
- в огромната си част великите лекари на Древността и Средновековието са усъвършенствали техниките, инструментариума и са обогатявали знанията за оказване на спешна медицинска помощ;
- организационните аспекти на спешната медицина се развиват основно от военните медици до края на 19 век;
- индустриализацията и последвалата я урбанизация довеждат да повишен интерес от гражданското здравеопазване към организиране и усъвършенстване на системата за оказване на спешна медицинска помощ;
- обществено-икономическите и демографски промени през последните десетилетия оказват силен натиск върху системите на здравеопазване във всички страни - рязко се повишава необходимостта от подготвени и ресурсно осигурени звена за денонощно оказване на спешна медицинска помощ;

- основните фактори, които довеждат до обособяването на спешната медицина като отделна медицинска специалност ще продължат да бъдат предизвикателства пред системите за оказване на спешната медицинска помощ;
- повишаване способностите и обема на оказваната медицинска помощ в спешен порядък от спешните отделения е основно направление за отговор на нарастващите предизвикателства пред системите на здравеопазване;
- структурата, стандартните оперативни процедури, алгоритмите за действие и ресурсното осигуряване на дейността на спешните отделения трябва да съответстват на нарастващите изисквания за оказване на спешна помощ, т.е. трябва гъвкаво да се оптимизират съобразно предизвикателствата.

Заключение

Доказателство за актуалността на проблема за организацията на спешната помощ са процесите протичащи в съвременното общество и в медицинската общност, които пряко влияят върху повишаване броя на пациентите в спешни състояния. Безспорен е огромният принос на системата за спешна медицинска помощ за гарантиране на достъпно и качествено здравеопазване. Приложението на адекватен модел на организация по предоставяне на спешна помощ е от съществено значение, което несъмнено води до повишаване на жизнения стандарт, създаване на условия за качествена заетост, социално включване и повишаване на ресурсната ефективност.

Литература

Георгиева М, Костадинов Р, Етова Р. (2017). Обучението на парамедиците по медицина на бедствените ситуации - предпоставка за повишаване устойчивостта при бедствия, Сборник с резюмета и доклади от Първа национална конференция „Общественото здраве – глобален приоритет в науката и практиката", 105-110.

Andrulis DP, Kellerman A, Hintz EA, et al. (1991). Emergency departments and crowding in United States teaching hospitals. Ann Emerg Med., 21, 980-986.

Bertoty DA, Kuszajewski ML, Marsh EE. (2007). Direct-to-room: one department's approach to improving ED throughput. J Emerg Nurs, 33, 26-30.

Boger E. (2003). Electronic tracking board reduces ED patient length of stay at Indiana Hospital. J Emerg Nurs., 29, 39-43.

Bursch B, Beezy J, Shaw R. (1993). Emergency department satisfaction: what matters most? Ann Emerg Med., 22, 586-591.

Burt CW, Mc Caig LF.(2006). Staffing, capacity, and ambulance diversion in emergency departments: United States, 2003–04. Adv Data, 376, 1-23.

Canadian Institute for Health Information. Understanding Emergency Department Wait Times. 2005. Available at: http://secure.cihi.ca/cihiweb/products/Wait_times_e.pdf

Canadian Institute for Health Information. Understanding emergency department wait times: How long do people spend in emergency departments in Ontario? January 2007. Available at: http://secure.cihi.ca/cihiweb/products/emergency_department_wait_times_e.pdf

Capasso, L. (2002). Principi di storia della patologia umana: corso di storia della medicina per gli studenti della Facoltà di medicina e chirurgia e della Facoltà di scienze infermieristiche. Rome: SEU. Model of the Clinical Practice of Emergency Medicine, 2016. https://www.cordem.org/globalassets/files/misc.-files/2016-em-model---website-document.pdf

Chalfin DB, Trzeciak S, Likourezos A, et al. (2007). Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. Crit Care Med, 35(6), 1477–83.

Chan TC, Killeen JP, Kelly D, et al. (2005). Impact of rapid entry and accelerated care at triage on reducing emergency department wait times, length of stay, and rate of left without being seen. Ann Emerg Med., 46, 491-497.

Choi YF, Wong TW, Lau CC. (2006). Triage rapid initial assessment by doctor (TRIAD) improves waiting time and processing time of the emergency department. Emerg Med J., 23, 262-265.
Cillier L., Retief F. P. (2002). The evolution of hospitals from Antiquety to Rennaince. Curationis, 25.4, 60-66.
Cocei HD, Stefan L, Dobre I, et al. (2002). Interoperable computerized smart card based system for health insurance and health services applied in cardiology. Stud Health Technol Inform., 90, 288-292.
Cole E, Lecky F, West A. (2016). The Impact of a Pan-regional Inclusive Trauma System on Quality of Care. Ann Surg., 264(1), 188-94.
Porter SC, Cai Z, Gribbons W, Goldmann DA, Kohane IS. (2004). The asthma kiosk: a patient-centered technology for collaborative decision support in the emergency department. J Am Med Inform Assoc., 11, 458-467.
Todorova D, Etova R, Mihailova Tsv. (2019). Analysis of the self-assessment of hospital staff in Bulgaria for their disaster preparedness, Knowledge – International Journal, Vol.34(4), 1159-1164.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

НАВОДНЕНИЯ И ЧРЕВНИ ИНФЕКЦИИ

Румяна Етова[1], Ростислав Костадинов[1],
Десислава Тодорова[2], Емилия Стоименова[3]
[1]Катедра „Епидемиология и МБС", Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив
[2]Катедра „Превантивна медицина", Факултет по обществено здраве, Медицински университет – София
[3]Студент по медицина VI курс в МУ-Пловдив

FLOODS AND INTESTINAL INFECTIONS

Rumyana Etova[1], Rostislav Kostadinov[1],
Desislava Todorova[2], Stoimenova Emilia[3]
[1]Department of Epidemiology and MBS, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv
[2]Department of Preventive Medicine, Faculty of Public Health, Medical University of Sofia
[3]Medical student 6th year at the Medical University of Plovdiv

Abstract:
The flood is a disaster, creating prerequisites for increasing infectious disease due to changed conditions in the outbreak.
The aim of the study: To analyze the incidence of gastrointestinal infections, transmitted by water, after a flood.
Material and Methods: Through descriptive and comparative methods, the dynamics of gastrointestinal infections linked to the floods are analyzed. Official data from RIPCPH and RHI on the incidence of intestinal infections (enterocolitis, salmonellosis, viral hepatitis A and shigellosis) in the municipalities of Plovdiv and Stamboliyski (05.07 - 25.09.2005), as well as data on the incidence of enterocolitis and viral hepatitis Pazardzhik and September (06.08 - 17.09.2005), after the flood along the Maritza River, were compared with the incidence for the same periods of time without flood in 2015.
Results: The total number of infectious diseases analyzed in the period after the flood (2005 - 394), compared to the same period without flood (2015 - 249) in the municipalities of Plovdiv and Stamboliyski is 145 more cases. In Pazardzhik and September municipalities there is an increase in the total number of patients by 94 (100 in 2005 after the flood - only 6 in 2015, without flood).
Comparative analysis of intestinal infectious disease data shows a statistically significant increase in the incidence of certain gastrointestinal infections after a flood.
Conclusion: Increasing number of people suffering from gastrointestinal infections is evidence of an increased risk of developing an outbreak of biological damage after a flood

with a major risk factor - contamination of water sources, necessitating increased sanitary control.

Keywords: Flood, infectious disease, gastrointestinal infections.

Въведение:

Наводнението е бедствие, което създава предпоставки за повишаване на инфекциозната заболяемост, поради променените условия в огнището на поражение. След наводнение всички предпоставки за възникване на епидемичен процес са налице – източник на инфекция, механизъм на предаване на заразата и възприемчивост на населението. Елементите на външната среда (вода, хранителни продукти, предмети от бита и др.) са променени при което се създават благоприятни условия за развитие на патогенни микроорганизми. (Ivers L, 2006) Поради това рискът от повишаване на инфекциозната заболяемост значително нараства, особено за чревните инфекции. (Fewtrell L, 2010) Най-често източник на заразата е питейната вода. При наводнение водата се замърсява в резултат на нарушаване целостта на водопроводната мрежа и просмукване на канални води, което води до създаване на тежка хигиенно-епидемиологична обстановка. Значение за нарастване на чревната инфекциозна заболяемост има и контактно-битовия път и особено мръсните ръце. (Ribarova N, 2012) Ето защо за предотвратяване и ликвидиране на огнището на биологично поражение са необходими навременни и стриктни мероприятия – определяне границите на създаденото огнище, вземане на проби от контаминираните обекти, поставяне на заразените под обсервация и/или карантина, ранна индикация на причинителя, специфична профилактика, стриктен санитарен контрол, противоепидемичен режим и др. (Gigov K , Kanev K, Naumov Iord, 1995, 2007, 1980) Не по-малко значение има и своевременното информиране на населението в огнището на поражение относно повишения риск от инфекции. (Kostadinov R, , Atliev K , 2018)

Целта на настоящото проучване е да се анализира заболяемостта от стомашно-чревни инфекции с основен фактор на предаване вода, след наводнение.

Материал и методи:

Посредством възможностите на описателния и сравнителен методи се анализира динамиката на инфекциозната заболяемост от стомашно-чревни инфекции след наводнение в градовете Пловдив, Пазарджик, Стамболийски и Септември по поречието на река Марица в период с наводнение и период без наводнение.

Резултати и обсъждане:

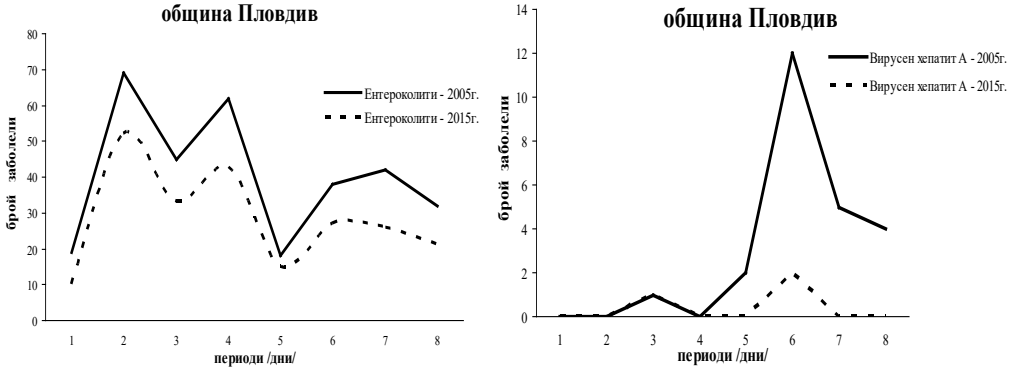
Представени са официални данни от архива на РИОКОЗ в Пловдив и Пазарджик и данни от РЗИ в същите градове, относно заболяемостта от чревни инфекции (ентероколити, салмонелози, вирусен хепат А и шигелози) в общини Пловдив и Стамболийски за периода от 05.08.2005 г. до 25.09.2005 г. В общини Пазарджик и Септември данните се отнасят за заболявания от ентероколити и вирусен хепатит А, обхващащи периода от 06.08.2005 г. до 17.09.2005 г. Обхванатите периоди са след наводнението по поречието на река Марица през август 2005 г. Тези данни са сравнени със същите периоди от време и заболявания, но без наводнение през 2015 г.

Общият брой заболели от ентероколити, салмонелози, вирусен хепатит А и шигелози в периода след наводнението през 2005 г. в общини Пловдив и Стамболийски е 394. Сравнен със същия период от време, в посочените населени места, но без наводнение (2015 г.) е 249 т.е. **със 145 случая повече. (**Pismo na MZ izx. № 91-00-204/02.09.2005)

За по-голяма нагледност съпоставяме поотделно по нозологични единици разпределението само на ентероколитите и вирусния хепатит А в периоди с наводнение през 2005 г. и без наводнение през 2015 г. само в общини Пловдив и Пазарджик.

Регистрираните етероколити в община Пловдив (фиг.1) в период с наводнение са 325, докато без наводнение са 227 т.е. **с 98 случая повече след наводнение**. Заболелите от

вирусен хепатит А (фиг.1) за община Пловдив в период с наводнение са 24 случая, за разлика от същия период през 2015 г., но без наводнение, когато са регистрирани само 3 случая т.е. **с 21 случая повече след наводнение.**

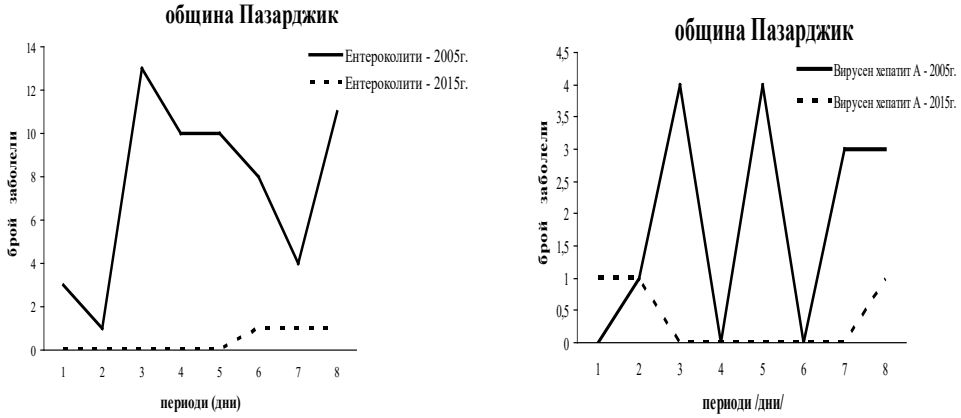


Фиг.1 Заболели от ентероколити и вирусен хепатит А за периода (05.07 – 25.09). с наводнение (2005 г.) и без наводнение (2015 г.) в община Пловдив

Ентороколитите и вирусния хепатит А са заболявания свързани с влошени хигиенни условия резултат на създаденото огнище на биологично поражение след наводнение. Тези чревни инфекции имат воден, битов и хранителен път на предаване с основни фактори контаминирани вода, ръце, хранителни продукти и предмети от бита. (Ribarova N, 2012)

Общо броя ентероколити и вирусен хепатит А за периода 06.08 – 17.09.2015 г. в общини Пазарджик и Септември е 100, за разлика от периода без наводнение, когато са регистрирани само 6 случая т.е. **с 94 случая повече.(** Pismo na RIOKOZ Pazardgik s izx. № 6505/08.08.2005 g. do MZ, Pismo na RIOKOZ Pazardgik s izx. № 6538/09.08.2005 g. do predsedatelq na PK za ZNBAK)

Заболелите от ентероколити в период с наводнение в община Пазарджик (фиг.2) са 60 случая, спрямо 3 регистрирани ентероколита в период без наводнение т.е. **с 57 заболели повече.** Вирусният хепатит А за община Пазарджик (фиг.2) е 15 случая в период с наводнение, спрямо 3 заболели през 2015 г. т.е**. с 12 заболели повече. (**Ykazatelno pismo na MZ s isx. № 32-00-114/08.08.2005 g.)



Фиг.2 Заболели от ентероколити и вирусен хепатит А за периода (06.08 – 17.09) с наводнение (2005 г.) и без наводнение (2015 г.) в община Пазарджик

Сравнителният анализ на резултатите от нашите изследвания демонстрира повишаване на всички официално регистрирани чревни инфекциозни заболявания с воден фактор на предаване след наводнението през август 2005 г. и обичаен брой заболели в период без наводнение през 2015 г..

Извод: Данните от сравнителния анализ на проучването показва статистически достоверно нарастване на заболяемостта от определени стомашно-чревни инфекции след наводнение.

Заключение: Повишаване броя на заболелите от стомашно-чревни инфекции е доказателство за повишаване на риска от развитие на огнище на биологично поражение след наводнение с основен рисков фактор – контаминиране на водоизточниците, което налага усилване на здравния контрол. Необходимостта от учестен и засилен хигиенно-противоепидемичен контрол върху чревната инфекциозна заболеваемост след наводнение е задължителна част от медицинското осигуряване при наводнения.

Библиография:

1. Fewtrell L, Smith K, Kay D. Assessment of infection risks due to urban flooding, Flood risk science and management, 2010
2. Gigov K., St. Krysev, K. Luckanov i kol., Xigienno-protivoepidemichno osigyrqvane na nasalenieto pri bedstveni situacii, Medicina na katastrofite, izd. Znanie, 1995
3. Ivers L. C. and Ryan E.T., Infectious diseases of severe weather-related and flood-related natural disasters, Curr Opin Infect Dis, 2006
4. Kanev K.,V. Dragnev, V. Lambova i kol., Mediko-takticheska xarakteristika na ognishe na biologichno zarazqvane, Mediko-takticheska xarakteristika na bedstvenite situacii, izd. Irita, Sofia, 2007
5. Kostadinov R, Atliev K, Romanova H., Information technologies into population disaster medical education, Knowledge – International Journal Vol. 23.3, 2018, 887-892 GIF
6. Naumov Iord., L. Krastanov, E. Andreev, Protivoepidemichni meropriqtiq, Mediko-sanitarna zashita, izd. Medicina i fizcultura, Sofia 1980
7. Pismo na MZ izx. № 91-00-204/02.09.2005 g. – za predostavqne na ejednevna informaciq za xigienno-epidemiologichnoto sastoqnie na regiona s cel preodolqvane na posledstviqta ot prirodnoto bedstvie
8. Pismo na RIOKOZ Pazardgik s izx. № 6505/08.08.2005 g. do MZ

9. Pismo na RIOKOZ Pazardgik s izx. № 6538/09.08.2005 g. do predsedatelq na PK za ZNBAK – Pazardgik, s kopie do Direktora na DA “GZ” i nachalnika na otdel “Ypravlenie pri krizi”.
10. Ribarova N, Iord. Stoilova, N. Valkanova i dr., Epidemiologiq na infekcioznite zabolqvaniq, Sofia, Simelpres, 2012
11. Ykazatelno pismo na MZ s isx. № 32-00-114/08.08.2005 g. (s вvx. № 6519/09.08.2005 g.) do Directora na RIOKOZ Pazardgik

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

СЪСТРАДАТЕЛНАТА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВА – МЕЖДУ ЕФИКАСНОСТТА НА ПРОДУКТА И БЕЗОПАСНОСТТА НА ПАЦИЕНТА

Нигяр Джафер

Катедра здравна политика и мениджмънт,
Факултет по Обществено Здраве,
Медицински Университет-София

COMPASSIONATE DRUG USE: BETWEEN EFFICIENCY AND PATIENT SAFETY

Nigyar Dzhafer

Department of Health Policy and Management
Faculty of Public Health,
Medical University of Sofia, Bulgaria

Abstract

Introduction: Compassionate Use Programs (CUP) provides patients with the possibility to access medication before they are formally authorized. The current legislative frameworks, in the countries of the European Union (EU), are seeking to regulate the use between sufficiently effective and safe medicinal products, including cases of non-switched registration procedures.
The **aim** of this review article is to present the various aspects of the existing CUP experience in four EU countries as well as in Bulgaria, regarding the terms of efficacy and safety in the course of the legitimizing the authorization of CUP in these countries.

Material and methods: Up-to-date information was provided regarding the legal requirements enforced within four EU countries and Bulgaria. As well as, information regarding the regulatory conditions for CUP programs, available on the official websites of Medicines Evaluation Board (MEB), Holland, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Spain, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), France, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Germany, as well as Bulgarian Drug Agency (BDA).

Results: Despite the differences and asymmetry found in the regulation of CUP programs, in the four EU countries, the use of medicines under CUP in these EU countries is expanding with the exception of Bulgaria.

Conclusion: Following the whole analysis of the available data and legal requirements in force in the four EU countries, it is evident that amendments to the legal framework in Bulgaria are necessary in order to facilitate the CUP, as the scope of the profiled patient groups and diseases are expanding.

Keywords: compassionate, efficacy, safety, regulation

Резюме:
Въведение: Програмите за състрадателна употреба на лекарства (СУЛ) осигуряват достъп на пациентите до медикаменти преди официалното получаване на разрешение за употреба. Действащата законодателна рамка в страните-членки на Европейския Съюз (Е.С) се стреми да регламентира приложението на достатъчно ефикасни и безопасни лекарствени продукти, дори при не-приключили процедури по тяхната регистрация.
Целта на настоящата обзорна статия е да бъдат представени различните аспекти на съществуващите в четири страни-членки от Е.С и България практики по отношение СУЛ от гледна точка на ефикасност и безопасност в хода на легализация на разрешение на програмите за състрадателна употреба (СУ).
Материал и методи: Приложени бяха актуални информационни данни, касаещи законовите изисквания, действащи в четири страни-членки от Е.С и България, както и регулаторните условия на програмите за СУЛ достъпни в институционалните уеб-страници на Medicines Evaluation Board (MEB), Холандия, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Испания, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Франция, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Германия, и Изпълнителната Агенция по Лекарства (ИАЛ), България.

Резултати: Въпреки констатирани различия и асиметрия в законовата уредба на програмите за СУЛ, в четирите страни-членки от Е.С, употребата на медикаменти по програми за милосърдно приложение в тези страни се увеличава с изключение на България.

Заключение: След извършения цялостен анализ на достъпните данни и законовите изисквания, действащи в четирите страни-членки от Е.С, е видно, че са необходими изменения и поправки заковновата урдеба в България за да се улеснят процедурите за СУЛ, тъй като обхватът на профилираните групи на пациентите и заболяванията се разширяват**.**

Ключови думи: състрадателна употреба, ефикасност, безопасност, регулация

Въведение:
В международните регулаторни стандарти за лекарствените средства, ясно са дефинирани критериите, гарантиращи безопасността, качеството и ефикасността на медикаментите (**Bouin 2014**). Процедурата на тяхното одобрение има за цел да защити населението от пускането на опасни и/или неефикасни медикаменти в лекарствения пазар (**Walker et al, 2014**).

Програмите за СУЛ са създадени да улеснят достъпа на пациенти, страдащи от животозастрашаващи заболявания, до нови лекарствени продукти в държавите членки на ЕС (**Bedell, 2010**). Това се урежда с Регламент 726/2004 на ЕО, в който е разписано, че за всяко нерегистрирано лекарствено средство може да бъде предоставено разрешение за търговия, ако в него се съдържа нова активна субстанция, за която не е имало разрешение към датата на влизането в сила на Регламента или заявителят му докаже, че лекарственият продукт представлява нововъведение от гледна точка на неговата терапевтична, научна или техническа стойност, или че предоставянето на разрешение е в интерес за пациентите (**http://eur-lex.europa.eu, 2004**).

СУЛ се определя като възможност за използване на неодобрено лекарство, което по принцип подлежи на разрешение или хуманитарни съображения за група пациенти, намиращи се в състояние причиняващо тежко затруднение или се счита за животозастрашаващо, но и които също не могат да бъдат лекувани задоволително с лицензирано или разрешено лекарство (**Buhles, 2011**).

Не само в Европа, но и в САЩ, сериозен интерес представляват проучванията, касаещи ефикасността и неблагоприятните ефекти на лекарствата. Американската Агенция за Храните и Лекарствата (ААХЛ) е под постоянен „натиск“ да да провежда мониторинг на изследванията с които ще се разшири диапазона на приложимост на лекарствата по по максимално ефективен начин начин, без да се прави компромис с тяхната безопасност (**US Food and Drug Administration, 2016**). САЩ имат доста по-либерален режим по отношение на процеса за въвеждане в употреба на нови лекарствени средства. През 2012 год., ААХЛ предоставя „Breakthrough therapy designation“ на лекарства за сериозни, животозастрашаващи състояния на базата на предварителни клинични данни (**Corrigan-Curay, et al 2018**).

Европейската агенция по лекарствата (ЕАЛ) дава дефиниция за термина „състрадателна употреба“ (СУ) като вариант на лечение, който позволява използването на неоторизиран лекарствен продукт, който е в процес на разработка (**www.ema.europa.eu/docs/en, 2019**). Тези програми осигуряват достъп на пациентите до лекарства намиращи в ранните етапи на тяхното разработване, преди те да са получили разрешение за употреба в съответната държава или се намират на етап на клинично проучване. Това има своите предимства и недостатъци (**Whitfield, 2010**).

Ключова роля в целия този процес на приложение на продукти за СУ играе отговорното лице (ОЛ) (**Smalley, 2015**) Това е лицето, което поема отговорността за започване, организиране и финансиране на програмата за търговия с лекарства без разрешение и отговаря за уведомяването и правилното изпълнение на програма за СУ. ОЛ може да бъде юридическо или физическо лице. Обичайно ОЛ е заявителят за разрешение или спонсорът на одобрено средство, с продължаващо клинично изпитание в посоченото показание. ОЛ носи пълна отговорност, което включва иницииране, организиране и финансиране на програмата. Ако е посочен законен представител, той има същите права и задължения като ОЛ.

За получаване на разрешение за СУ е необходимо да се посочи наименование или код на лекарствения продукт, наименование на активна субстанция по вид и количество, други съставки, фармацевтична форма, начин на приложение, дозировка и режим на приложение. Името на лекарствения продукт и указанието на активните съставки се използват за идентифициране на програмата за използвано лекарство. Обозначението на лекарствения продукт може да е търговското му наименование, заявено в процедурата за разрешаване, или кодът, използван в клиничното изпитание на продукта. Ако активното вещество има INN2 обозначение, това трябва да бъде посочено. Необходимо е описание на

тежкото увреждане или животозастрашаващо състояние, при което са засегнати пациентите и за които е предназначен лекарствения продукт. Включването на пациенти в програми за СУ е строго дефинирано, като са спазени ясни критерии за тяхното включване и изключване. Това зависи, от една страна, от заболяването и вида на предходните и неуспешни предварителни лечения, а от друга страна - от профила на лекарството, което примерно има някои ограничения в приложението. Прави се изложение на мотивите, че тези пациенти не могат да бъдат лекувани задоволително с продукт, разрешен за търговия в обхвата на Закона за лекарствата. ОЛ трябва да обясни защо пациентите от програмата не могат да се лекуват задоволително с други лекарствени продукти, които са разрешени в обхвата на Закона за лекарствата. Липсата на алтернатива за лечение на групата пациенти трябва да бъде обективна (**Eyre, 2018**). ЕАЛ представя препоръки за СУЛ чрез Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP). Освен това, Агенцията участва в създаването на регулаторните правила в тази област на ниво съюзно право. Всяка държава - членка създава своя уредба, базирана на препоръките и правната рамка, предоставена от ЕАЛ (**www.ema.europa.eu/docs/en, 2019**).

Материал и методи:
За нуждите на настоящата статия беше извършено цялостно проучване в електроните база-данни на законовите изисквания действащи в четири европейски страни и България, относно ефективността и безопасността на лекарствата и тяхното милосърдно приложение. Проучени бяха актуални данни и информация касаеща регулаторните условия на програмите за СУЛ, достъпни в институционални уеб-страници на Medicines Evaluation Board (MEB), Холандия, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Испания, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Франция, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Германия, и Изпълнителната Агенция по Лекарства (ИАЛ), България.

Резултати:
За разлика от клиничните изпитания, където участниците трябва да отговарят на определени критерии за включване и изключване, в програмите за СУЛ се допускат участници, съгласно законовите нормативни условия, действащи в съответната страна. Обикновено, изследванията за ефикасност са във фаза 2 и 3 в условия на строго контролирани клинични изпитания. Противоположно на това, изследванията за ефективност се провеждат по време на фаза 4 при последващи маркетингови проучвания или наблюдения в реална среда.

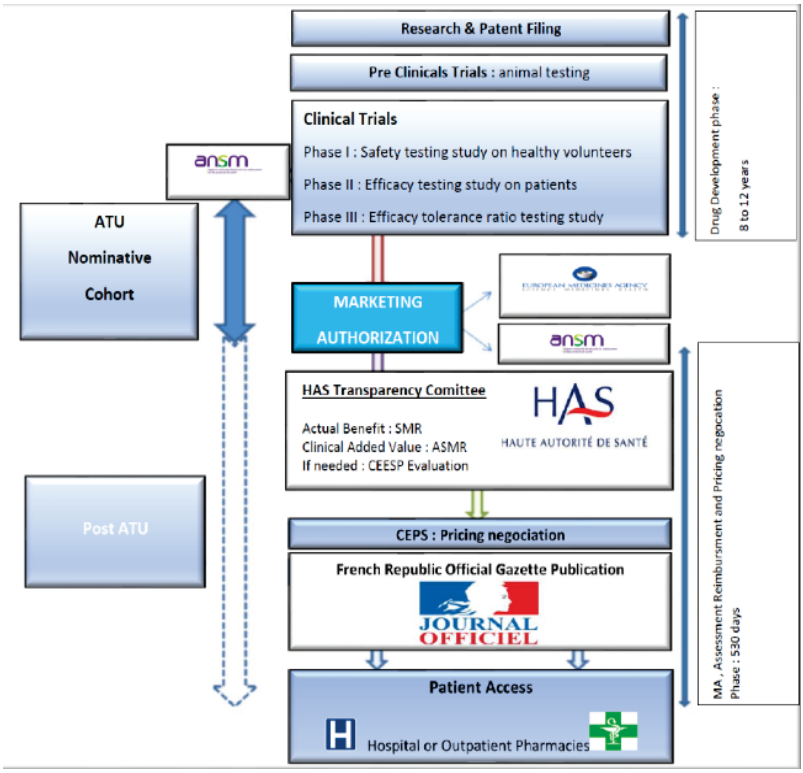
А/ Ефикасност на лекарствените продукти за СУ

В Испания за издаване на одобрение за милосърдно приложение на даден медикамент, здравните специалисти подават заявление до Испанската Агенция за Лекарства и Медицински Изделия (AEMPS). В заявлението, освен подробно описани данни и резултати от актуални клинични проучвания, както и релевантни експертни доклади, е необходимо да бъде обоснована нуждата от конкретното лекарство при конкретен пациент (**Ubago Pérez, 2017**).

В Холандия, Бордът за оценка на лекарствата (MEB), е административен държавен орган инспектиран от Министерството на Здравето, Благосъстоянието и Спорта (**Beken S, 2016**). MEB има компетентенции като независима институция да взема решения относно ефективността, годността и качеството на лекарствените средства, спазвайки критериите,

включени в Закона за лекарствените средства, разписан през 2007 год. Условията за оценка и одобрението на всички лекарствените продукти в Холандия се носи изцяло от МЕВ. Бордът се състой от 17-членен състав, назначен за 4-годишен мандат от Министерството и в него участват различни здравни специалисти като лекари, фармацевти и други експерти. Молбата до МЕВ включва обосновка от нуждата от дадено лекарство; изпълнение на критериите за селектиране на пациентите, определени в програмата за СУЛ, както и преглед на проучвания.

В Германия за получаване на разрешение за СУ, BfArM изисква представяне на доказателства и обосновка, че приложението на даден медикамент е ефективно. Това обикновено се получава чрез представяне на резултати от потвърдителни клинични изпитания (**Ponzano, 2018**). Във Франция условията за СУЛ са разписани в закон от 1996 год., като водещи елементи на този закон са ефективността и безопасността. Кохортните програми (ATUc) се отнасят само до лекарствени продукти, чиято ефективност и безопасност са очаквани и са предназначени за група пациенти, лекувани и наблюдавани, съгласно критерии, определени за терапевтична употреба (**ANSM, 2018**). Сложният ред на процедурите за достъп до френския лекарствен пазар е представен във фиг. 1. В нея са включени всички етапи, както е и в по подобие на някои други страни – членки на ЕС, напр. Германия.



Фиг.1. Обобщена схема на процедурата за достъп на нови молекули до френския лекарствен пазар

Б/Безопасност на пациента

В испанското здравно законодателство са ясно разписани правата и задълженията, свързани с осигуряване на информация за пациента и клиничната документация. Пациентът, след като бъде информиран, може да се възползва от различни клинични опции, като писмено изрази съгласие за лечение с лекарство, подлежащо на одобрение. В компетенции на AEMPS е да дава препоръки, с оглед да бъде предвиден рискът от прилагане на дадено лекарство върху пациента. Промени, свързани с терапевтичните индикации, силата или фармацевтичната форма на лекарствения продукт в рамките на програмата за СУ, както и промените, които могат да окажат влияние върху безопасността на пациенти, могат да се извършват само след ново нотифициране и одобрение (**Punal-Riobóo, 2016**). В Холандия молбата до МЕВ може да се подаде от лекар, дистрибутор, производител или регистриран магистър фармацевт. По отношение на всеки продукт се представя и заявление, съдържащо условия, че продуктът е предназначен за хуманно лечение. Прилага се и декларация, подписана от лекар, предписващ лекарството. Производителят носи през цялото време отговорност за безопасността на продукта, като за последващо прилагане отговарността се носи от лекуващият лекар (**van Wijngaarden 2018**).

В Германия има ясно разписан ред, който се следва стъпка по стъпка и включва десет етапа. Ако са изпълнени всички изисквания за програма за СУЛ, съгласно раздел 3, параграф 1 от НЗЛС, е необходимо преди започване на изпълнението на програмата да бъде представен доклад на по-висш компетентен федерален орган. Регламентът в европейското здравно законодателство предвижда съществуването на едно отговорно лице (ОЛ), което може да бъде физическо или юридическо лице. Често пъти ОЛ е заявителят за разрешение или одобрение, и/или спонсорът на клиничното проучване (**Ponzano S, 2018; Georgi U, 2018**).

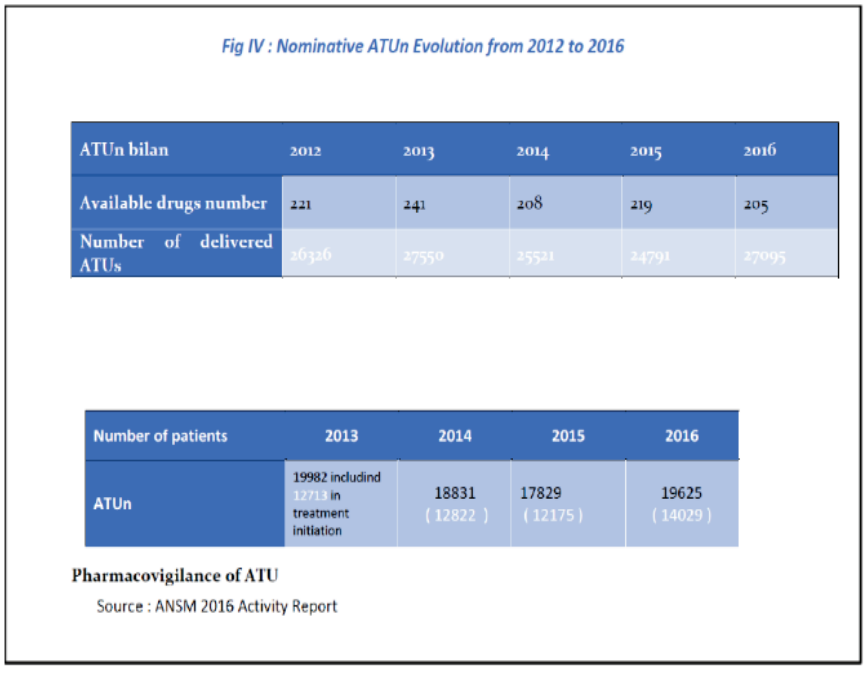
Необходимо е ОЛ да има представител, пребиваващ в страна-членка на ЕС или в една договаряща се страна по „Споразумението за Европейското икономическо пространство“, ако самото ОЛ не пребивава там. При наличие на представител на ОЛ, той или тя имат същите правомощия като ОЛ. ОЛ носи пълната отговорност на програмата за СУ, което вкл., иницииране, организиране и финансиране на самата програмата (**Smalley, 2015**).

За да се разреши използването на лекарство за милосърдно приложение, трябва да се представят доказателства, че лекарственият продукт има подходящо качество съгласно признатите фармацевтични правила, както и потвърждение на квалифицираното лице съгласно § 14 от Закона за медицински продукти, че лекарственият продукт се произвежда в съответствие с принципите и указанията на добрата производствена практика (GMP) за лекарствени продукти (**Tulina, 2018**). Заложената концепция в тези програми е по смисъл и в полза за постигане на максимална защита на правата на пациентите. Това изисква представяне на достатъчно доказателства, за да се подсигури ефикасността и безопасността на лекарството, което ще бъде използвано в програмата за милосърдна употреба. С идеята да се гарантира безопасността на пациента, ОЛ трябва да определи критерии за спиране или преждевременно прекратяване на програмата при тежко увреждане или поява на странични действия. Лекарството трябва да отговаря на международно хармонизираните стандарти за добра медицинска практика. За лекарствени продукти, съдържащи генетично модифициран организъм или комбинация от генетично модифицирани организми, трябва да се представи специално проучване в документи, съгласно Директива 2001/18 / ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 12 март 2001 год (**https://eur-lex.europa.eu/lega content, 2001).** В

съответствие с изискванията това трябва да включва описание и оценка на рисковете за здравето на засегнатите лица и околната среда, описание на предвидените мерки за мониторинг и информация за развитието на останали рискови случаи и тяхното третиране, както и планове за действие при извънредни ситуации. Необходима е достатъчна аргументация и в случаите, когато за даден лекарствен продукт е получен отказ, оттегляне, или отмяна на заявлението за одобрение или когато е отказано, оттеглено или отменено одобрението на дадено клинично изпитание.

Условията за тази процедура във Франция са предвидени и описани в закон, а именно, че използването на конкретни медицински продукти се разрешава по изключение. Изключенията могат да бъдат няколко, по вид и характер, като най-съществените са: лекарственият продукт е все още неодобрен във Франция, предлага се за рядко и/или при сериозни заболявания, съществува подходящо лечение за него и е налице презумпция за ефективност и безопасност (**Chougnet, 2015**). Компетентният орган по въпроси, касаещи СУЛ е Националната агенция по безопасност на лекарствата и медицинските изделия ANSM (**ANSM, 2018**). Във Франция съществува специфична процедура, наречена „Временно разрешение за употреба“ (ATU) видна във фиг.2 (**Degrassat-Théas A, 2013**).

Тези програми са строго регламентирани и са под контрола на ANSM, която позволява на определени категории пациенти да използват лекарствени продукти, които все още не са навлезли във френския фармацевтичен пазар, при пациенти, страдащи от редки или тежки заболявания (**Bourdoncle, 2019**). По данни на ANSM за периода от 2012 год. до 2016 год., над 20 000 пациенти са били включени в програмите за СУЛ и са били използвани над 200 вида лекарствени продукти. Тези данни показват тенденции за все по–сериозната необходимост и интерес към този тип приложение, въпреки сложния ред за разрешение.



Фиг.2. Брой лекарствени продукти с временно разрешение за употреба в програми за СУ

Обсъждане и изводи:

Употребата на медикаменти по програми за СУЛ в страни-членки на ЕС се увеличава, тъй като броят на пациентите и обхвата на заболяванията нараства. Този процес, до голяма степен, е свързан и с бурното развитие на технологиите и медицинската наука. През 2017 год. Европейската Агенция създава програма PRIME, която предоставя възможност за достъп и разглеждане на предварителни данни за безопасност и ефикасност. Създават се улеснени условия и стимули на производителите на лекарства предназначени за не посрещнати нужди. Целта е новите молекули да се разглеждат по ускорена процедура. Това изисква баланс между ефективност и безопасност при СУЛ. Необходимо е, тя да бъде внимателно регламентирана. От една страна да се даде право на пациентите да имат достъп до новите молекули респективно до новитерапии, и от друга да се гарантират правилата за безопасност.

В страните от ЕС, е въведена законодателна рамка по отношение програмите за СУ, чрез която да се получат максимални за съответния етап на клиничното проучване гаранции, че съответният медикамент е ефикасен и същевременно безопасен.

Ефикасността се доказва с доклади, проучвания, представяне на резултатите от потвърдителни клинични изпитания, преглед на актуални проучвания и сложен ред за кандидатстване, включващ много етапи (**Bouin, 2014; Ubago Pérez, 2017**).

Безопасността на лекарствения продукт е водещо правило при приложение на лекарства за милосърдна употреба. Липсата на алтернатива за лечение на пациент или група пациенти трябва да бъде добре аргументирана и научно обоснована (**Georgi, 2020).** Съответната оторизирана структура за разрешение на СУ дава препоръки, за да може да се предвиди рискът от прилагане на лекарството върху пациента, като изготвя оценъчен доклад.

ОЛ е важен субект в хода на целия този процес. Производителят и лекуващият лекар носят отговорност през цялото време на приложение на лекарствения продукт (**Beken S, 2016**). ОЛ определя критерии за спиране или преждевременно прекратяване на програмата при тежко увреждане и/или поява на странични ефекти. Лекарството трябва да отговаря на международно хармонизираните стандарти за добра клинична практика, независимо, че не е финализиран процеса по разрешаването му.

България въведе регламентация за програмите за СУ с приемането на промени в Закона за здравето и чрез промените от края на 2019 год. в Наредба за изменение и допълнение на Наредба 10 за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Р. България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина. Регламентира се, съгласно европейската практика, че лекарство, използвано за СУ е препарат, обект на заявление за разрешение за употреба по реда на Регламент № 726/2004 или за него са налични доказателства за ефикасността и безопасността му въз основа на резултатите от провеждащи се клинични изпитвания фаза 3 (**http://eur-lex.europa.eu, 2004**).

Изпълнителната агенция за лекарствата (ИАЛ) е компетентния държавен орган в Р. България по отношение режимът за съгласуване относно допустимостта на програмите за СУЛ. ИАЛ има задължение да уведомява Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) за съгласуваната програма за СУЛ, като посочва или отхвърля необходимостта от издаване на

становище от Комитета по лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) за условията за СУЛ. ИАЛ е задължена да публикува на своята интернет страница информация за програмата за милосърдно приложение, да поддържа актуализиран списък с данни за включените в програмата за СУ пациенти, да оповестява официално списъка с лечебните заведения и лекуващите лекари, включени в различни програми за СУЛ, да документира получените съобщения за нежелани лекарствени реакции от пациенти, включени в програми за СУ и, не на последно място, да изпраща данни в EudraVigilance (**Postigo, 2018**).

Въпреки закъснението при въвеждане на регламентация за програмите за СУ, българските правила са в съответствие с правилата, приети в много страни-членки на ЕС (**Bouin, 2014; http://eur-lex.europa.eu, 2004**). Натрупаният практически опит вероятно ще доведе до промени и ще позволи прецизиране на част от регламентираните правила в хода на програмите за СУЛ.

Обикновено, изследванията за ефикасност са във Фаза 2 и 3 при обстоятелствата на строго контролирани клинични проучвания, докато изследванията за ефективност се провеждат по време на фаза 4 при последващи маркетингови проучвания или наблюдения в реална среда.

Клиничните изпитания през фаза 1 събират данни, за да се определи профилът на безопасност и безопасния обхват на дозата чрез фармакокинетични и фармакодинамични проучвания при до 100 здрави лица-доброволци. Клиничните изпитания през фаза 2 определят оптималната доза и оценяват профилите на ефикасността и нежеланите ефекти чрез контролирани проучвания при до 500 пациента. Изпитанията във фаза 3 са обширни, двойно - слепи, многоцентрови изпитания с до 3000 пациенти, за да се провери ефикасността, безопасността и дългосрочната употреба на лекарството, обикновено в сравнение с плацебо в контролирани изпитвания (**Buhles, 2011**). След като регулаторния орган на дадена страна одобри лекарството, то се придвижва към фаза 4 или последващи маркетингови проучвания. През тази фаза, се оценява дългосрочната безопасност и ефикасност, съобщават се нежелани реакции и т.н. Данните за безопасност и ефикасност се събират при всички видове контролирани клинични проучвания.

В хода на общественото обсъждане на предложенията за изменения в подзаконовата уредба за СУ в България, е постъпило предложение за условията и реда за лечение на пациенти по програми за СУ, освен при налични доказателства за ефикасността и безопасността му въз основа на резултатите от провеждащи се клинични изпитания във фаза 3, да се добави „ и фаза 2 по изключение“. Мотивите на вносителите на това предложение са, че „поставянето на условие да са налични доказателства, конкретно и единствено само от клинични изпитания фаза 3, ограничава, както използването на СУ, така и лекарите и пациентите“. Предложението се приема с допълнение и е отразено в проекта, като е посочено в кои случаи ще се допуска изключение за налични доказателства за ефективност и безопасност на лекарствения продукт въз основа на резултати от провеждащи се клинични изпитания фаза 2. Аргументира се чрез факта, че за значителна част от заболяванията, в които има не посрещната нужда се взимат под внимание, молекулите да имат доказателство за безопасност и ефикасност от клинични изпитания фаза 2, на базата на които и регулаторните органи издават разрешения за употреба. Посочват се различни примери с продукти, одобрени от ЕМА за лечение на сарком в напреднал стадий на меките тъкани, на база резултати от проучване във фаза 2, както и за метастатичен бъбречноклетъчен карцином – локализации, за които в настоящия момент няма алтернативен тип терапии. Предложението е отразено в чл. 19, ал. 1, т. 2 от проекта, като е посочено в кои случаи ще се допуска изключение за налични доказателства за ефективност и безопасност на лекарствения продукт въз основа на резултати от провеждащи се

клинични изпитвания фаза 2. Това е разширение на времевия диапазон и доста по–либерален подход при приложение на правилата за СУ от известната европейска практика, който доближава по – скоро подхода в САЩ (**Tsuyuki, 2016**).

Библиография:

1. Bouin AS, Wierer M. Quality standards of the European Pharmacopoeia. J Ethnopharmacol 2014; 158 Pt B: 454-7.
2. Walker MJ, Rogers WA, Entwistle V. Ethical justifications for access to unapproved medical interventions: an argument for (limited) patient obligations. Am J Bioeth 2014; 14:3–15.
3. Bedell E. Global access to medicinal products: compassionate use procedures. 2010.
4. European Parliament and the Council of the European Union. Regulation 726/2004/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004. Official Journal of the European Union. 2004. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF.
5. Buhles WC. Compassionate use: a story of ethics and science in the development of a new drug. Perspect Biol Med 2011; 54:304–15.
6. US Food and Drug Administration. CFR – Code of Federal Regulations Title 21. 2016.
7. Corrigan-Curay J, McKee AE, Stein P. Breakthrough-Therapy Designation - An FDA Perspective. N Engl J Med 2018; 378(15):1457-1458.
8. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004. 2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004075.pdf. Accessed 05 Aug 2019.
9. Whitfield K, Huemer KH, Winter D, Thirstrup S, Libersa C, Barraud B, et al. Compassionate use of interventions: results of a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) survey of ten European countries. Trials 2010; 11:104.
10. Smalley JB, Merritt MW, Al-Khatib SM, McCall D, Staman KL, Stepnowsky C.Ethical responsibilities toward indirect and collateral participants in pragmatic clinical trials. Clin Trials 2015; 12(5):476-84.
11. Eyre TA, Osborne WL, Gallop-Evans E, Ardeshna KM, Kassam S, et al. Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma. Br J Haematol 2018; 181(4):555-559.
12. Ubago Pérez R, Castillo Muñoz MA, Banqueri MG, García Estepa R, Alfaro Lara ER, et al. Methodological guideline for the efficacy and safety assessment of new pharmaceuticals: implementation of EUnetHTA's recommendations. Gac Sanit 2017; 31(4):336-341.
13. Beken S, Kasper P, van der Laan JW. Regulatory Acceptance of Alternative Methods in the Development and Approval of Pharmaceuticals. Adv Exp Med Biol 2016; 856:33-64.
14. Ponzano S, Blake K, Bonelli M, Enzmann H; European Medicines Agency Committee for Human Medicinal Products“First-in-Human Guideline Drafting Group”.Promoting Safe Early Clinical Research of Novel Drug Candidates: A European Union Regulatory Perspective. Clin Pharmacol Ther 2018; 103(4):564-566.
15. ANSM. Rapport d’activité 2017; 2018 [Accessed 22 September 2018 (196 pp.)] https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bilans-Rapports-d-activite-ANSM-publicationsinstitutionnelles.
16. Punal-Riobóo J, Banos Álvarez E, Varela Lema L, et al., en representación del Grupo de trabajo de la Guía para la Elaboración y Adaptación de Informes Rápidos de Evaluación

de Tecnologías Sanitarias. Red Espanola ˜ de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científicotécnico, avalia-t; 2016.
17. van Wijngaarden J.Dutch Medicines Act also applicable to repurposing.Ned Tijdschr Geneeskd 2018; 162. pii: D2746.
18. Georgi U, Lämmel J, Datzmann T, Schmitt J, Deckert S. Do drug-related safety warnings have the expected impact on drug therapy? A systematic review. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2020; 29(3):229-251.
19. Tulina MA, Pyatigorskaya NV. Specificity of Good Manufacturing Practice (GMP) for Biomedical Cell Products. Bull Exp Biol Med 2018; 164(4):579-582.
20. European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC - Commission Declaration. https://eur-lex.europa.eu/legal content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0018.
21. Chougnet CN, Borget I, Leboulleux S, de la Fouchardiere C, Bonichon F,et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. Thyroid 2015; 25(4):386-91.
22. Degrassat-Théas A, Paubel P, Parent de Curzon O, Le Pen C, Sinègre M.Temporary authorization for use: does the French patient access programme for unlicensed medicines impact market access after formal licensing? Pharmacoeconomics 2013; 31(4):335-43.
23. Bourdoncle M, Juillard-Condat B, Taboulet F.Patient access to orphan drugs in France. Orphanet J Rare Dis 2019; 14(1):47..
24. Postigo R, Brosch S, Slattery J, van Haren A, Dogné JM, et al. EudraVigilance Medicines Safety Database: Publicly Accessible Data for Research and Public Health Protection. Drug Saf 2018; 41(7):665-675.
25. Tsuyuki K, Yano K, Watanabe N, Aruga A, Yamato M. Compassionate use of drugs and medical devices in the United States, the European Union and Japan. Regener Ther 2016; 4:18–26.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ОРАЛНИ И ПАРОДОНТАЛНИ ИЗЯВИ ПРИ СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМИЯ. ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Хала Масарани*, Бонка Дойчевска*, Мирослав Геневски*, Георги Томов, Мария Панчовска-Мочева *****
Медицински Университет Пловдив
*** Студентски кръжок „Орални симптоми при системни заболявания“. Факултет по дентална медицина**
****Факултет по дентална медицина, катедра Пародонтология и ЗОЛ**
*****Медицински факултет, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести**

ORAL AND PERIODONTAL MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH SYSTEMIC SCLEROSIS. A CLINICAL CASE

Hala Masarani*, Bonka Doychevska*, Miroslav Genevski*, 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, Department of Periodontology**
*****Faculty of medicine, Department of Propedeutics of Internal Medicine**

ABSTRACT

Systemic sclerosis is a rare connective tissue disorder with a wide range of oral manifestations. The presented case reports significant oral and periodontal changes and also makes an attempt to correlate oral and systemic findings in these patients which enable the clinician for a better diagnosis and evolve a comprehensive treatment plan. After obtaining the patient's informed consent, relevant medical history and oral manifestations including periodontal findings were recorded. In this patient, oral changes included secondary microstoma and ankyloglossia. The periodontal changes observed were gingival recession, absence or minimal gingival bleeding on probing, and widened periodontal ligament space, radiographically.

ВЪВЕДЕНИЕ

Системната склеродермия е хронично прогресиращо заболяване на съединителната тъкан и малките съдове, което се характеризира с фиброзиране на кожата и вътрешните органи. (1) Най-често заболяването възниква между 30 и 50 години. Жените се засягат 4-7 пъти по-често от мъжете. Причината за заболяването е неизвестна. Предполага се, че значение имат някои външни фактори – химични агенти като силиций, винилхлорид, медикаменти и др.

Основна роля играят нарушенията в регулацията на фибробластите, които продуцират повишено количество колаген, фибронектин и гликозаминогликани. Установяват се множество автоантитела: антинуклеарни, антицентромерни, антитопоизомераза-1-антитела (анти-SCL-70-антитела) и др. В кожата се натрупва колаген, при което тя се уплътнява. В малките съдове е налице пролиферация на интимата и стеснение на техния лумен. Фиброзни и съдови лезии се установяват и в някои вътрешни органи – бели дробове, сърце, стомашно-чревен тракт, бъбреци. Въпреки че има характерни орални изяви, склеродермията не е добре позната на денталните лекари.

Според най-новата класификация на пародонталните заболявания и състояния (EFP/AAP Чикаго, САЩ - 16.11.2017 г.) пародонталните промени при склеродермия се класифицирани в групата „Пародонтални изяви на системни заболявания“, в категорията „Системни заболявания и състояния, засягащи независимо пародонталния апарат“.

ЦЕЛ

Цел на настоящата работа е да представи клиничен случай на пациент със системна склеродермия, с акцент върху оралното здраве и пародонталните изяви

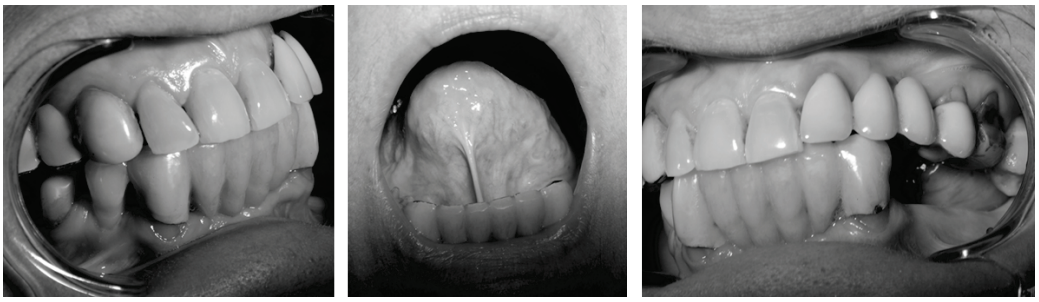
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Представен е клиничен случай на пациентка с прогресивна системна склеродермия (Г. Б., 61г. от гр. Пловдив), като давността на заболяването е 7 години и се допълва от серопозитивен ревматоиден артрит. Поради прогресиращи прояви на кожно уплътнение и тежък синдром на Рейно, към терапията с Медрол (8 мг дневна доза) е включен Купренил (средства с антифиброзно действие). В последствие лечението на общото заболяване е допълнено с Мабтера (Rituximab). Поводът пациентката да бъде консултирана в отделението по Орална патология на ФДМ е промяна във вкусовите възприятия след терапията с Купренил.

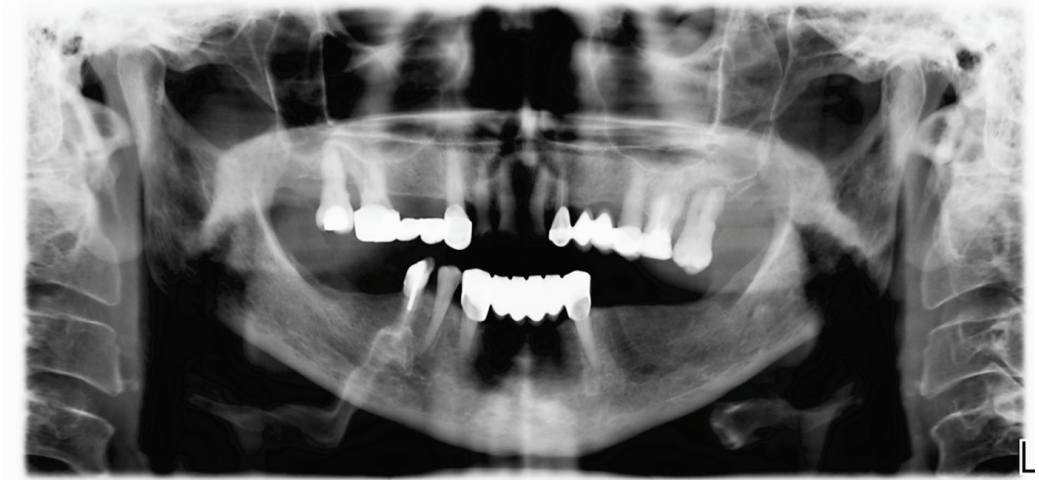
РЕЗУЛТАТИ

Физикалният екстраорален преглед показа тежък синдром на Рейно – пръсти на „мадона и изразена микростомия. (**Фиг. 1**) Интраорално беше установен уплътнен и скъсен френулум на езика (анкилоглосия), генерализирана гингивална рецесия, липса на кървене при сондиране (**Фиг. 2**), а рентгенологично - разширено периодонтално пространство. (**Фиг. 3**)

Фиг. 1. Пръсти на „мадона и изразена микростомия.



Фиг. 2. Генерализирана гингивална рецесия, липса на кървене при сондиране и уплътнен и скъсен френулум на езика с ограничена подвижност на езика (анкилоглосия).



Фиг. 3. Рентгенологично – слабо разширено пародонтално пространство около отделни зъби, но без да се изключва възможността за оклузална травма поради загубата на множество зъби.

ОБСЪЖДАНЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пародонталните структури могат да бъдат засегнати както от системна, така и от локализирани форми на склеродермия. При системно засягане се наблюдават микростома, анкилоглосия, гингивална рецесия, липса на кървене при сондиране, а рентгенографски - разширено пародонтално пространство (2), докато при лицевата морфеа (“en coup de sabre”) основната изява е локализираната гингивална рецесия, което може да затрудни диагнозата. (3)

Представеният от нас случай влиза в категорията „Припокриващи се синдроми“ (Overlap syndromes), тъй като има наличие едновременно на белези от различни системни заболявания на съединителната тъкан – в случая системна скрередермия, която се припокрива със серопозитивен ревматоиден артрит. Наблюдаваните пародонтални изменения кореспондират с описаните в литературата, като лечението им се прави в контекста на основното заболяване.

КНИГОПИС

1. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. Ann Rheum Dis. 2007 Jun;66(6):754-63

2. Jagadish R, Mehta DS, Jagadish P. Oral and periodontal manifestations associated with systemic sclerosis: A case series and review. J Indian Soc Periodontol 2012;16:271-4.

3. Niklander S, Marín C, Martínez R, Esguep A. Morphea “en coup de sabre”: An unusual oral presentation. J Clin Exp Dent. 2017; 9(2): e315–e318.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ИНДИРЕКТНИ ФАСЕТИ И CAD/CAM СИСТЕМИ ОТ ЛДМ В ПЛОВДИВСКА ОБЛАСТ

Александра Печева*, Снежана Цанова*, Ралица Райчева**

***Медицински университет Пловдив, Факултет по Дентална медицина, катедра Оперативно зъболечение и ендодонтия**
**** Медицински университет Пловдив, Факултет по Обществено здраве, катедра Социална медицина и обществено здраве**

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF APPLICATION OF INDIRECT VENEERS AND CAD/CAM SYSTEMS FROM DENTIST IN PLOVDIV DISTRICT

Aleksandra Pecheva*, Snezhana Tsanova*, Ralitsa Raycheva**

***Medical University of Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Operative dentistry and endodontics**
**** Medical University of Plovdiv, Faculty of Public health, Department of Social medicine and Public health**

Abstract

Introduction: Optimal aesthetic restoration of hard dental tissues is becoming more achievable due to technological advancement of new materials and methods. To date, there has been no epidemiological study in Bulgaria on the application of CAD / CAM systems in daily clinical practice.

Materials and Methods: A cross-sectional survey was conducted among 262 dentists through an anonymous survey. The purpose of the study was to study the application of indirect veneers and CAD / CAM systems in clinical practice. The systematization and analysis of the primary data was realized through IBM SPSS v.24. A significance level of p <0.05 was assumed,

Results: About 65% of respondents have no specialty, 13% have "General Dentistry" and 14% have "Operative Dentistry and Endodontics". Indirect veneers produce 51.3% of the respondents. 79.8% need additional theoretical and practical knowlage. 20.2% are not familiar with CAD / CAM technology. CAD / CAM technology is used by 2 specialists and 15 general practitioners.

Conclusion: Too little is the percentage of clinicians who use CAD / CAM technology ant it is not yet part of the daily practice of dentists in Bulgaria.

Keywords: application, indirect veneers, CAD/CAM

Въведение:

С технологичния напредък и развитието на съвременните материали и методи за консервативно зъболечение, все по-реално постижимо е оптималното естетично възстановяване на зъбите. Поради естетичния външен вид и високата биологична съвместимост с твърдите зъбни тъкани, фасетите стават все по-предпочитан метод на лечение. Дигитализирането на работния процес – от снемане на отпечатък от оперативното поле, цветоопределяне, моделиране на бъдещето възстановяване до самото му производство – е смела стъпка на денталната индустрия в лицето на CAD/CAM технологиите. Дигиталните технологии все по-активно навлизат в ежедневието на лекарите по дентална медицина и предизвикват голям интерес по отношение на биопоносимост, точност, здравина и естетика. Множество клинични проучвания, изследващи дълготрайността на индиректните фасети, оценят и пациентската удовлетвореност. В различните източници тя е 80% - 100% (Peumans, 1985; Rucker, 1990; Shaini, 1997).

По литературни данни в началото на 90-те години на XX век в САЩ повече от 68% от общопрактикуващите лекари по дентална медицина са поставили поне една порцеланова фасета в своята практика (Levin, 1989). Според него 70% от общопрактикуващите зъболекари използват поне един път в годината порцеланови фасети. Четири години по-късно Christensen съобщава, че порцелановите фасети се превръщат в рутинна практика за 50% от американските дентални лекари. През 2007 г. в САЩ са изработени повече от 33 милиона корони, 10 милиона моста и 3 милиона фасети чрез CAD/CAM технология (Klim, 2007).

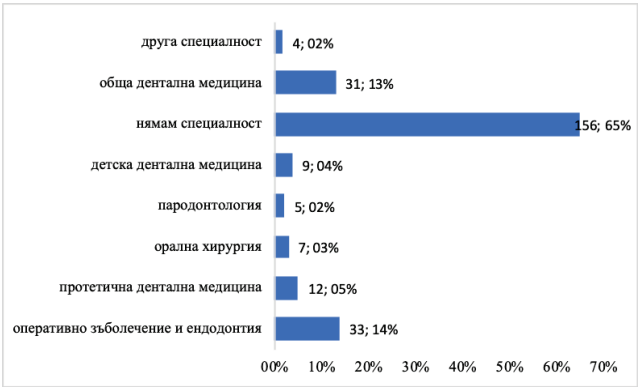
Подобна статистика в България липсва. Липсват и данни, показващи дали изобщо лекарите по дентална медицина прилагат фасети в ежедневната си практика.

Материали и методи:

Извършено е срезово проучване с помощта на структуриран въпросник, попълнен от 262 редовни членове на Районна колегия Пловдив към Български зъболекарски съюз, присъствали на ежегодни научни форуми, организирани от БЗС. Анкетните карти са раздадени по време на регистрация на мероприятия, организирани от БЗС на членовете й. Предоставен е и уникален линк, водещ към онлайн платформа, съдържаща анкетната карта, така че всеки респондент да приключи анкетата със спиране и започване, по желание. Анкетните карти на хартиен носител са събрани в специално направени за целта кутии, в които съгласилите се да участват в проучването поставят своите попълнени карти, а попълнените дигитални анкетни карти се събират на разработената за целта платформа и се получават от изследователския екип в администраторски панел. Систематизирането, обработката и анализът на първичните данни под формата на количествени и качествени променливи от затворените и полуотворени въпроси е реализирано със статистическия пакет на софтуера за социални науки IBM SPSS Statistics v. 24. За всички тестове е възприето ниво на значимост $p<0.05$. За целта на проучването са приложени следните методи: 1/ дескриптивен анализ за описание на структурата на изследваните променливи – вариационен анализ на количествени променливи и честотен анализ на качествени променливи; 2/ проверка на статистически хипотези – непараметричен анализ (Z-тест и Хи-квадрат (χ^2) Критерий на Пирсън) и графичен анализ.

Резултати:

Медианата на възрастта на респондентите е 33±12г. Разпределението по специалности е отразено във фигура 1, но прави впечатление, че повече от половината анкетирани са без специалност.



Фигура 1. Разпределение на отговорите на респондентите относно притежавана специалност

Минималният трудов стаж на респондентите е под 1 година, а максималният - 55 години. Медианата на трудовият стаж е 7±12г. На въпросът „Изработвате ли фасети в практиките си?“ отговорили са 90,0% (n= 236) от анкетираните, от които 48,7% (n=115), заявяват, че не изработват фасети, а 51,3% (n= 121) са отговорили положително. На въпроса „ Имате ли нужда от допълнителни теоретични и практически знания относно индиректните фасети“ отговорили са 98,0% (n=257) от респондентите, от които 79,8% имат нужда от допълнителна квалификация, за да прилагат този метод на естетично възстановяване.. Точно 20,2% от отговорилите не познават CAD/CAM технологията като метод за изработване на индиректни възстановявания, а 79,8% твърдят, че са запознати с нея, но 81,2% от респондентите не я използват. Не се доказва асоциация между продължителността на стажа и изработването на индиректни фасети (χ^2= 0,682; p=0,409). Не се установява и статистически значима разлика между положително отговорилите на въпроса „ Изработвате ли фасети?“ с под (n=76, 53,9%) и над (n=45, 48,39%) 10- годишен стаж.

Установи се асоциация между стажа и необходимостта от допълнителни теоретически и практически знания и умения за изработването на индиректни фасети (χ^2= 6,14; p=0,013). В допълнение се доказа статистически значима разлика между положително отговорилите за нужда от допълнителни знания с под (n=136, 84,47%) и над (n=68, 71,58%) 10-годишен стаж. Логично респондентите с по- кратък стаж, статистически значимо повече, имат нужда от допълнителни знания.

От всички участници в анкетното проучване 53,05% (n=139) са без специалност, но въпреки това, 53,24 % (n=74) от тях изработват фасети. Между относителните дялове на изработващите фасети без специалност и специалистите по оперативно зъболечение 34,48% (n=10) и протетична дентална медицина 55,56% (n=5) липсва статистически значима разлика. От специалистите по оперативно зъболечение, изработващи индиректни фасети, само 1 лекар по дентална медицина използва CAD/CAM технология. Аналогично е положението и при специалистите по протетична дентална медицина – 1 специалист използва дигитални технологии. От ЛДМ без специалност, изработващи индиректни фасети, 20,83% (n= 15) използват CAD/CAM технология.

От общо анкетираните ЛДМ отговорилите на въпросите „ Изработвате ли фасети?“ и „ Използвате ли CAD/CAM технология?“ са 229 (87,40%). От тях изработват фасети 51,1% (n=117), а CAD/CAM технологията се използва едва от 22 (18,8%) респондента.

Дискусия:

Възрастта на анкетираните е от особено значение за пълно разбиране и правилно интерпретиране на резултатите от анонимната анкета. Като сравнително нов, дигитален метод, концепцията за CAD/CAM технологията е насочена към експериментиращи клиницисти, стремящи се към дигитализация и симплификация на процесите, които извършват. Средната възраст на респондентите е 33±12г., което показва, че това са ЛДМ именно в тази категория. Това е свързано и с трудовият стаж, чиято медиана е 7±12г., т.е. преобладаващата част от анкетираните са колеги с достатъчно натрупан стаж, за да могат да оценят критично положителните и отрицателни страни на дадена технология; работили са достатъчно и са установили недостатъците на методите, които използват, но същевременно са във възраст на активно практикуващи и евентуално стремежът за израстване в този етап на професионално развитие е най-голям. От 2005 г. в обучението на студенти от 3^{ти} курс се въвежда теоретичното и практическо изучаване на фасети. Ако при дипломираните ЛДМ преди тази година знанията им са резултат от допълнително обучение, то след тази година всички студенти са детайлно запознати с аспектите на едно естетично лечение с фасети и методите за тяхното изработване. Няколко години по-късно – през 2014 г. паралелно с лекционната програма се въвежда и обучение в специализирания CAD/CAM център във Факултета по дентална медицина - Пловдив. Следователно, може да се очаква от ЛДМ завършили след 2008 г. да познават поне теоретично приложението не само на фасети, а и на CAD/CAM технологията. Въпреки това, обаче, не се установи и статистически значима разлика между положително отговорилите на въпроса изработват ли фасети с под и над 10- годишен стаж. Тези с по-малък стаж, обаче, имат показват желание за придобиване на допълнителни знания – теоретични и практични. Впечатление правят отговорите на респондентите на въпроса за придобита специалност. 65% от анкетираните не притежават специалност, което може да е показателно за поливалентна насоченост на този висок процент и по-рядко срещана специализирана насоченост в определена сфера и по-ниско ниво на квалификация на извадката от ЛДМ, която анализираме с помощта на анкетния метод. Специалистите по орална хирургия, пародонтология и детска дентална медицина нямат пряко отношение към изследваната от нас методика, поради естеството на направлението, в което са специализирани. Анкетираните, отговорили, че имат придобита специалност по „Оперативно зъболечение и ендодонтия“ и „Протетична дентална медицина“ са 14,5% от всички респонденти – това са двете специалности, имащи най- пряко отношение към приложението на индиректни фасети. Въпреки че, логично именно тези специалисти би следвало да изработват повече индиректни възстановявания, липсва статистически значима разлика с тези лекари, които нямат специалност. Отново противно на очакванията ни, според които CAD/CAM технологията трябва да е най-широко прилагана сред специалистите, само двама стоматолози със специалност „Оперативно зъболечение и ендодонтия“ и „Протетична дентална медицина“ я използват, докато тази цифра при колегите без специалност е 15. Зъболекарите със специалност „Обща стоматология“ също са добре представени с 13%. Това са ЛДМ, придобили висшето си образование преди 1990 г. и следователно са с повече от 30-годишен стаж. Тяхното мнение е от особено значение поради опитността им и точната клинична преценка, но трябва да се отчете и известна ригидност от тяхна страна, що се касае до напълно нови методи и технологии, опитващи се да изместят добре утвърдените и изпитани лабораторни такива. Впечатление правят отговорите на най-възрастния анкетиран с повече от 55 години трудов стаж и специалност „Обща стоматология“, който твърди, че е информиран за CAD/CAM технологията за изработване на индиректни фасети, не я прилага, но счита, че тя би подобрила успеваемостта им в практиката.

При сравняване на резултатите от това анкетно проучване с литературните данни за приложението им в САЩ, според които 70% от общопрактикуващите зъболекари използват поне един път в годината порцеланови фасети отпреди 30 години (през 1989г.),

може да констатираме сериозно изоставане от страна на ЛДМ в България в овладяването на иновативни технологии.

Заключение:

Макар дескриптивната статистическа обработка на получените резултати да показва, че повечето лекари познават технологията и считат, че тя може да подобри успеваемостта на индиректните фасети, прекалено малък е все още процентът на клиницистите, които я използват. Причини за това могат да се търсят в сравнително малкото време, от както CAD/CAM системите са достъпни на българския пазар; във високата цена, както на кабинетните, така и на лабораторните апарати; във все още недобре проученото им приложение за изработване на фасети. Дигитализирането на технологичния процес редуцира човешката намеса и съответно натрупването на човешки грешки, в което са убедени и повечето от анкетираните. Скъсеното технологично време и редуцирането на броя на посещенията е от съществено значение за редуцирането на дискомфорта на пациента.

Библиография:

1. Klim, J., Innovation in dentistry: CAD/CAM restorative procedures, iData Research Inc., 2007, U.S. Market for Dental Prosthetic Devices.
2. Levin RP, The future of porcelain laminate veneers, J. Esthet. Dent.,1989, 45–46
3. Peumans M, et al. Five-year clinical performance of porcelain veneers. Quintessence international. 1998;29(4):211–221
4. Rucker, LM., et al. Porcelain and resin veneers clinically evaluated:2-year results. The Journal of the American Dental Association. 1990;121(5):594–596
5. Shaini, F., Shortall, A., Marquis, P. Clinical performance of porcelain laminate veneers. A retrospective evaluation over a period of 6.5 years. Journal of oral rehabilitation. 1997;24(8):553–559

Адрес за кореспонденция:

Д-р Александра Печева,
К-ра Оперативно Зъболечение и ендодонтия,
ФДМ, МУ- Пловдив
e-mail: aleksandra_pecheva@hotmail.com
телефон: 0886216616

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ХИРУРГИЧНО ИЛИ КОНСЕРВАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ – КОЕ Е ПО-СИЛЕН СТРЕСОВ ФАКТОР ЗА ДЕЦАТА?

Елица Венева*, Ралица Райчева, Ани Белчева***

***Катедра по Детска Дентална Медицина, Факултет по Дентална Медицина, Медицински Унивеситет - Пловдив**
****** Катедра по Социална медицина и обществено здраве, Факултет по обществено здраве, Медицински Унивеситет - Пловдив**

SURGICAL OR CONSERVATIVE DENTAL TREATMENT – WHICH IS A STRONGER STRESS FACTOR IN CHILDREN

Elitsa Veneva*, Ralitsa Raycheva, Ani Belcheva***

***Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dental Medicine, Medical University - Plovdiv**
****** Department of Social Medicine and Public Health, Faculty of Public Health, Medical University - Plovdiv**

Abstract

Injection fear is a leading source of anxiety that could be exacerbated by the type of forthcoming dental procedure. The purpose of this study is to compare dental anxiety in children undergoing surgical or conservative treatment with local anesthesia (LA) infiltration. 81 children (38.3% girls and 61.7% boys), aged 8-12 years, participated in the study and underwent a total of 41 surgical and 40 conservative procedures. Outcome measures: preoperative dental fear, heart-rate, subjective pain and anxiety during LA, pain-related behavior. Data analysis: we used paired-samples T-test, descriptive statistics for quantitative and qualitative variables, significance level $p<.05$. Results show no statistically significant difference in the mean values for dental fear, heart-rate, subjective and objective pain during LA. The results define the type of pending treatment as equally stressful but

successfully applicable in pediatric dental treatment. Presentation of the forthcoming manipulation with appropriate terminology and atraumatic LA performance predispose the patient to a positive attitude irrespective of the forthcoming treatment.

Keywords: *local anesthesia in pediatric patients; dental treatment anxiety; dental fear;*

Въведение

В денталната практика инжекционното поставяне на местна упойка представлява най-големият източник на дентален страх и тревожност, особено при деца и юноши, тъй като тя е свързана най-вече с болка и дискомфорт[1,2]. Влиянието на предстоящия~~т~~ вид лечение – хирургично или консервативно, като стресов фактор за преживяването на пациента по време на посещението, е недостатъчно проучен въпрос с научно и клинично значение[3].

Цел и задачи

Цел на настоящото клинично изпитване е сравняване на денталния страх и тревожност при деца при предстоящо хирургично и консервативно лечение с локална анестезия (ЛА).

Материали и методи

Дизайн на проучването

В клиничното проучване участие взеха 81 деца – 31 момичета (38.3%) и 50 момчета (61.7%) на възраст 8-12 години, на които бяха извършени общо 162 манипулации по обезболяване чрез терминална инфилтрационна ЛА в две поредни посещения преди хирургично или консервативно лечение. За анализ на данните (n=81) са приложени Т-тест за сдвоени разлики и дискриптивна статистика за количествени и качествени променливи, ниво на значимост $p < 0.05$.

Проведеното изследване е контролирано клинично интервенционно проучване с дизайн с автоконтрола. Всеки пациент получава две терапии, свързани с локално обезболяване, позволявайки участникът да бъде своя автоконтрола. Двете манипулации по ЛА се извършват в една и съща област в симетрични квадранти на горна челюст в две отделни посещения с интервал 7 – 21 дни. Преди всяка от тях, изследващ, различен от оператора регистрира денталният страх и страха от инжекции, както и пулса на пациента преди инжекционно обезболяване. По време на ЛА и непосредствено след нея се регистрират субективната и обективна болка и субективна тревожност на пациента.

Критерии за подбор на пациенти

Участниците в проучването са деца на възраст 8 - 12 години, непредставляващи медицински компроментирани пациенти, определени като позитивни чрез поведенческата скала на Франкл. Пациентите отговарят на критерия за нужда от локално обезболяване с цел консервативно лечение на кариес (n=40) или екстракция на два витални временнни молара (n=41), разположени билатерално на горна челюст. В експеримента са включени деца, които не са дентални пациенти за първи път, без предишен опит с инжекционна локална анестезия.

Интервенции

Инжекционната техника е терминална инфилтрация в дисталната горночелюстна област. В муковестибуларната гънка над зъба, който се анестезира, се въвежда къса игла с размер 27G. Анестетичен агент: Ubistesin - 4% Articaine с адреналин 1: 200 000, 1.7 мл.

Изследвани показатели - крайни точки:

(1) Самооценка на дентален страх - чрез въпросник – дентална подскала на скалата за оценка на детския страх – Dental Subscale of Children's fear Survey Schedule (CFSS-DS)[4], състояща се състояща се от 15 въпроса, свързани с различни аспекти на денталното лечение, включително страх от инжекции[4]. **(2)** Динамика на сърдечния ритъм – отчита се пулсовата честота при всяко посещение чрез записващ пръстов пулсоксиметър. **(3)** Субективна болка по време на ЛА – самооценка чрез визуална аналогова скала (VAS) (0-10, където 0 означава липса на болка, 10 – непоносима болка). **(4)** Субективна тревожност по време на ЛА - самооценка чрез картинна скала с 5 лица Facial Image scale (FIS). **(5)** Поведение, свързано с болка по скалата Faces, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC), с 5 критерия за обективна болка, сумирани в точков резултат.

Предоперативният дентален страх на пациента се регистрира преди всяко от посещенията чрез CFSS-DS скала от изследващ, различен от оператора. Пулсоксиметър се поставя на показалеца на лявата ръка на детето. За представяне на предстоящото лечение се прилага „кажи-покажи-направи" методика. При инжекционното обезболяване се използват основни техники за насочване на поведението.

Резултати и обсъждане

Доказа се липса на статистически значима разлика между средните стойности на общия дентален страх и страха от инжекции, измерени в първо и второ посещение при пациенти, подложени на последващо хирургично лечение или консервативно лечение. Нивата на двата показателя са статистически значимо по-ниски във второ посещение в сравнение с измерените при първа визита, без значение на вида манипулация, за която пациентите са насочени. Средният общ дентален страх по CFSS-DS в първо посещение е 21.29 ± 5.09 точки, като намалява до 20.00 ± 4.35 точки във второ посещение ($t = 5.58$, $p = 0.000$), поставяйки децата в категория „слаба тревожност" без риск от развитие на дентална фобия. Средният страх от инжекции в първо посещение е 2.61 ± 1.44 точки, като намалява до 1.85 ± 0.94 точки във второ посещение ($t = 5.58$, $p = 0.000$) без статистически значима разлика за хирургично или консервативно лечение. Преди поставяне на първата ЛА пациентите средно определят техния страх като категория „3 - изпитвам известен страх", докато във второ посещение точковата стойност намалява до „2 – съвсем малко ме е страх".

Установява се редуциране в средната пулсова честота преди втората манипулация, без статистическа значимост от вида на предстоящото лечение 94.90 ± 12.31 удр./мин. спрямо 92.80 ± 12.39 удр./мин.; $t = 0.826$; $p=0.419$).

Проведен е сдвоен Т-тест за доказване на статистически значима разлика между средните нива на субективна болка по VAS, субективна тревожност по FIS и поведение, свързано с болка по FLACC по време на традиционна локална анестезия преди хирургично или консервативно лечение, сдвоени от първо и второ посещение. Доказва се липса на

статистически значима разлика в средните стойности за дентален страх, пулс, субективна и обективна болка при ЛА за двата вида предстоящо лечение.

Резултатите определят приложението на инжекционно обезболяване като стресов, но успешно приложим метод както при хирургично, така и при консервативно дентално лечение на деца. Може да се заключи, че видът дентално лечение – хирургично или консервативно, не влияе като стресов фактор при формиране на възприятието за предстоящата манипулация.

Изводи

Техниката на повлияване, представянето на манипулацията по начин, подходящ за възрастта, и атравматичното изпълнение[5], предразполагат детето-пациент към позитивно отношение и кооперативност без значение от предстоящото лечение.

Библиография

1. Versloot, J., Veerkamp, J., Hoogstraten, J. Assessment of pain by the child, dentist, and independent observers. *Pediatr Dent*. 2004;26(5):445-449.
2. Garret-Bernardin, A. et al. Pain experience and behavior management in pediatric dentistry: A comparison between traditional local anesthesia and the wand computerized delivery system. *Pain Res Manag*. 2017;2017.
3. Appukuttan D. Strategies to manage patients with dental anxiety and dental phobia: literature review. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2016;8:35.
4. Berge, M., Veerkamp, J., Hoogstraten, J., Prins, P. The Dental Subscale of the Children's Fear Survey Schedule: Predictive Value and Clinical Usefulness. *J Psychopathol Behav Assess*. 2002;24(2):115-118.
5. Veneva, E., Belcheva, A. Local Anesthesia in Pediatric Patients – a Review of Current and Alternative Methods, Devices and Techniques. *Folia Medica I*. 2018;60(3).

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ТОЧНОСТ НА ВРЕМЕННИТЕ КОРОНКИ В МАРГИНАЛНАТА ЗОНА - ОБЗОР

Атанас Дошев, Диян Славчев, Васко Дошев, Парашкева Ганчовска, Даниела Иванова

Катедра „Протетична дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет-Пловдив

ADAPTATION OF PROVISIONAL CROWNS IN THE MARGINAL AREA - A Review

Atanas Doshev, Diyan Slavchev, Vasko Doshev, Parashkeva Ganchovska, Daniela Ivanova

Department of Prosthetic dentistry, Faculty of Dental medicine, Medical University-Plovdiv

Abstract

Introduction: The marginal adaptation of the temporary crowns is the subject of a study by a number of authors, because one of their main functions is the protection of the hard dental tissues. Studies have been carried out in different conditions and with different apparatus, which compare and evaluate the advantages of some materials and methods over others.

Purpose: This article aims to emphasize the marginal adaptation of temporary crowns and to track the influence of the materials and methods of making them.

Material and method: A literal reference was made to the database of "PUBMED" by entering keywords: temporary crowns, marginal adaptation, CAD / CAM.

Results: Temporary crowns made with CAD / CAM technology show better mechanical properties and better marginal adaptation compared to the direct method. Dimethacrylates have better adaptation than monometacrylates.

Conclusion: Making a precise marginal edge of temporary constructions is an important precondition for protecting dental tissues during their stay in the oral cavity before replacing them with a definitive one.

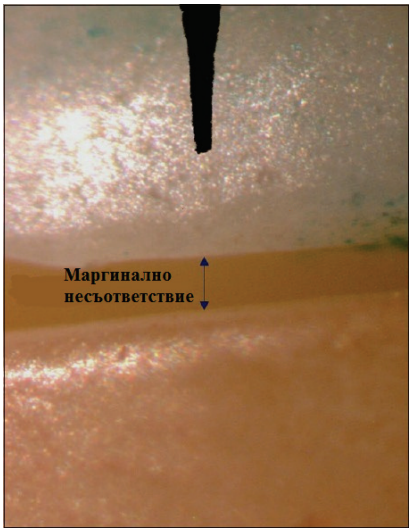
Key words: marginal adaptation, temporary crowns, CAD / CAM

Въведение: Материалите за временни конструкции бележат значителен прогрес през последните години – лесна манипулативност, повишени механични качества, намалена сорбция на вода и намалено свиване. Това води до по-добри възможности за лекуващия дентален лекар и по-голям комфорт за пациента (Comisi 2015).

Без значение от материала на избор и времето на престой в устната кухина, провизорните възстановявания трябва да защитават зъбните структури от нежелани ефекти (Perry 2012).

Важна роля при избора на материал за временни конструкции имат физичните качества, манипулативното време, издръжливостта и себестойността на материала (Strassler 2013).

Маргиналната адаптация на временните коронки е обект на проучване, защото една от основните им функции е предпазването на изпилените твърди зъбни тъкани (фиг. 1) (Kim 2007). Здравината на ръба (фиг. 2) и манипулативното време могат да бъдат подобрени и чрез намаляването на вискозитета на композитите (Baroudi 2015).



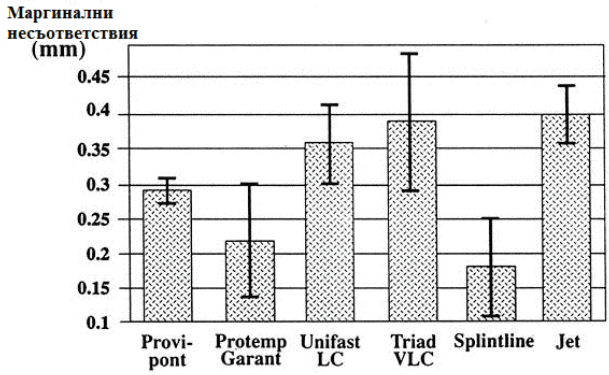
Фиг. 1 Маргинални несъответствия по Elagra MI

Проведено е изследване, което проверява ефекта на температурата на водата и времето на престой върху маргиналната точност на временните коронки, изработени от самополимеризиращи пластмаси. Резултатите показват, че по-добра маргинална точност се постига, когато коронките се полимеризират с директна техника във водата с температура 20-30 градуса в продължение на 10 минути (Dhillon 2011).

Чрез директна техника са изработени 60 тестови екземпляра за изследване на маргиналната адаптация на 6 материала за временни корони (Provipont, Protemp Garant, Unifast LC, Triad VLC, Splintline и Jet). Резултатите показват, че Splintline и Protemp Garant демонстрират най-малки маргинални несъответствия (фиг. 3) (Tjan 1997).

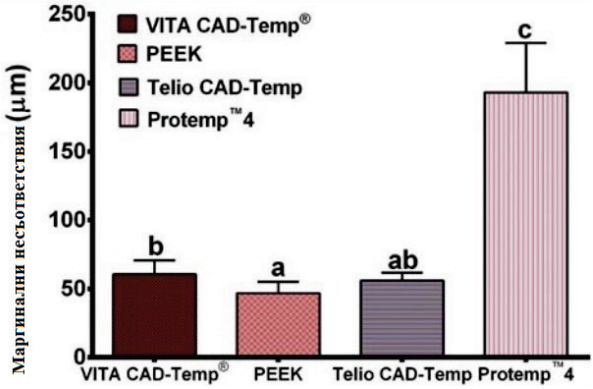
Фиг. 2 Схематично представяне на маргинални неточности по Tjan AH

Изводите от това проучване се доказват няколко години по-късно при изследване на временни конструкции, изработени от материали на базата на диметакрилатите (Protemp 3 Garant, Luxatemp и Temphase) и монометакрилатите (Trim). Първите демонстрират по-голяма здравина, докато при монометакрилатите се забелязват големи изменения, но без счупване (Kim 2007). Това се дължи на факта, че диметакрилатите са по-лесни за употреба, имат по-добри манипулативни и механични качества (Kozmacs 2018).



Фиг. 3 Резултати от изследване на маргинална адаптация на материали за временни коронки по Tjan AH

Временните коронки изработени от материали на основата на Bis-GMA регистрират най-добра вертикална маргинална адаптация в сравнение с тези на PMMA и UDMA. Индиректната техника на изработване демонстрира по-малки маргинални несъответствия от директната (Naqash 2019).
Съвременен метод за изработване на временни коронки е чрез CAD/CAM технологията. Изработените по метода на CAD/CAM временни конструкции имат по-голяма механична здравина и адаптация в сравнение с директно изработените от един и същ материал. Композитните материали имат ясно изразени предимства пред тези на базата на PMMA и следва да бъдат предпочитани при направата на временни конструкции по метода на CAD/CAM (фиг. 4) (Alt 2011, Abdullah 2016). Освен механичната здравина се наблюдават и значително по-малки вертикални маргинални несъответствия при временни коронки изработени по CAD/CAM системата в сравнение с такива от PMMA (Kelvin 2016).



Фиг. 4 Маргинални несъответсвия при различни материали за временни конструкции по Abdullah AO

Цел: С настоящата статия се цели да се направи обзор на маргиналната адаптация на временните коронки и да се проследи влиянието на материала и метода на изработването им.
Материал и метод: Направена е литературна справка в базата данни на ”PUBMED” чрез въвеждане на ключови думи: временни коронки, маргинална адаптация, CAD/CAM.

Резултати: Временните коронки, изработени по технологията CAD/CAM показват по-добри механични качества и по-добра маргинална адаптация, в сравнение с тези по директния метод. Диметакрилатите са по-здрави и се адаптират по-точно от монометакрилатите.

Заключение: Изработването на точен маргинален ръб на временните конструкции е важно условие за предпазване на твърдите зъбни тъкани по време на престоя им в устната кухина, преди замяната им с постоянната конструкция.

Настоящата статия е финансирана от вътреуниверситетски проект № НО-14/2018 към МУ-Пловдив.

Ключови думи: маргинална адаптация, временни коронки, CAD/CAM

Библиография:

1. Comisi JC. Provisional materials: advances lead to extensive options for clinicians. Compend Contin Educ Dent. 2015 Jan;36(1):54, 56-9
2. Perry RD, Magnuson B. Provisional materials: key components of interim fixed restorations. Compend Contin Educ Dent. 2012 Jan;33(1):59-60, 62
3. Strassler HE. Fixed prosthodontics provisional materials: making the right selection. Compend Contin Educ Dent. 2013 Jan;34(1):22-4, 26; quiz 28, 30
4. Kim SH, Watts DC. In vitro study of edge-strength of provisional polymer-based crown and fixed partial denture materials. Dent Mater. 2007 Dec;23(12):1570-3
5. Baroudi K, Mahmoud S. Improving Composite Resin Performance Through Decreasing its Viscosity by Different Methods. Open Dent J. 2015 Jun 26;9:235-42
6. Dhillon N, Kumar M, D'Souza D. Effect of water temperature and duration of immersion on the marginal accuracy of provisional crowns. Med J Armed Forces India. 2011 Jul;67(3):237-40
7. Tjan AH, Castelnuovo J, Shiotsu G. Marginal fidelity of crowns fabricated from six proprietary provisional materials. J Prosthet Dent. 1997 May;77(5):482-5
8. Kozmacs C, Baumann V, Bunz O, Piwowarczyk A. Relative Clinical Success of Bis-Acryl Composite Provisional Crowns. Compend Contin Educ Dent. 2018 Jan;39(1):e9-e12
9. Talib Amin Naqash, Mohammed Alfarsi, Muhammad Waqar Hussain. Marginal accuracy of provisional crowns using three material systems and two techniques: A scanning electron microscope study. Pak J Med Sci. 2019 Jan-Feb; 35(1): 55–60
10. Alt V, Hannig M, Wöstmann B, Balkenhol M. Fracture strength of temporary fixed partial dentures: CAD/CAM versus directly fabricated restorations. Dent Mater. 2011 Apr;27(4):339-47
11. Abdullah AO, Tsitrou EA, Pollington S. Comparative in vitro evaluation of CAD/CAM vs conventional provisional crowns. J Appl Oral Sci. 2016 May-Jun;24(3):258-63
12. Kelvin Khng KY, Ettinger RL, Armstrong SR, Lindquist T, Gratton DG, Qian F. In vitro evaluation of the marginal integrity of CAD/CAM interim crowns. J Prosthet Dent. 2016 May;115(5):617-23

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

СЪЗДАВАНЕ НА МЕТОД ЗА ОЦЕНКА ПРЕСИРУЕМОСТТА НА СТЪКЛОКЕРАМИЧНИТЕ МАТЕРИАЛИ

Елена Василева, Христо Кисов, Георги Тодоров, Рима Атаир
Катедра Протетична дентална медицина, Факултет по Дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

CREATING A METHOD FOR ASSESSING THE PRESSABILITY OF GLASS CERAMIC MATERIALS

Elena Vasileva, Christo Kissov, Georgi Todorov, Rima Atair
Department of Prosthetic Dental Medicine
Faculty of Dental Medicine, MU- Plovdiv, Bulgaria

Abstract

The technological properties of the pressceramics are of paramount importance for the production of accurate structures without deffects. According to the chemical composition of the crystalline phase, there are two types of presscercamic materials: lithium disilicate (IPS e.max Press by Ivoclar Vivadent) and lithium silicate (Celtra Press by Dentsply Sirona). The manufacturers of the recently created Celtra Press pressceramic claim that their material is able to recreate the most complex and precise shapes thanks to the particle size of its crystalline phase before the pressing (0.5 μm). The aim of the following publication is to present a laboratory method for evaluation of the pressability of the ceramic materials. For this purpose, 20 test specimens with the same size and shape of each type of pressceramics were pressed, with the specific requirements of the manufacturers. The percentage of filling of the standard pressing specimens is used to evaluate the pressability of the tested ceramics. The Celtra Press completely reproduced the all details of the invested test samples, while the IPS E.max Press did not fully reproduce the prototype after any pressing cycle.

Key words: pressceramic, IPS E.max Press, Celtra Press, test specimen

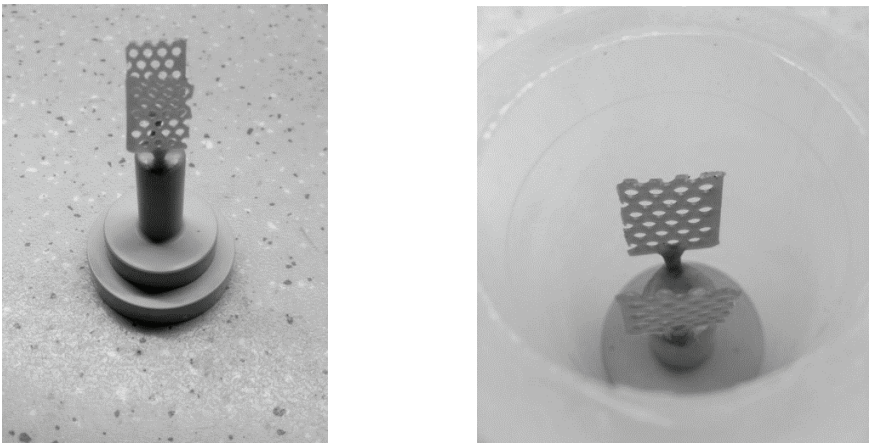
Увод

Пресируемостта е важно свойство от практична и от теоритична гледна точка, тъй като от нея зависи възпроизвеждането на сложни по форма детайли. Утвърждаването на стъклокерамиките, които се обработват чрез пресоване в зъботехническите лаборатории е зависимо в голяма степен от това тяхно свойство. Способността керамичният материал да възпроизведе най-финитe детайли и при минимална дебелина на конструкцията може да бъде определена като пресируемост. Каква е склонността към пресоване на керамичните материали и как тя обективно да бъде оценена става все по-актуален въпрос поради все по-голямото налагане на тези материали на стоматологичния пазар.

Целта на настоящата публикация е да представи лабораторен метод за оценка на склонността към пресоване на стъклокерамичните материали.

Материали и методи: За оценка на склоността към пресоване на керамичните материали бяха използвани сложни стандартни восъчни прототипи. Оценени се пресируемостта на два вида стъклокерамики с различен състав на кристалната фаза – литиево-дисиликатна (IPS e.max Press на Ivoclar Vivadent) и литиево-силикатна (Celtra Press на Dentsply Sirona). Опитните образци се изработиха от фабрични мрежести восъчни плаки с дебелина 0,5 мм, в които са разположени кръгли отвори с диаметър 2 мм. От тях бяха изрязани 40 правоъгълни образци с размери 1,5 см. на 1,5 см., по 20 за всеки вид керамика. (фиг. 1) Восъчните плаки бяха опаковани според изискванията, които са различни за двата вида прескерамика. За литиево-дисиликатната прескерамика на IPS e.max Press използвахме опаковъчна маса на Ivoclar Vivadent - IPS PressVEST Premium (Ivoclar Vivadent) прах и течност и бутала за многократна употреба на същата фима. При литиево-силикатната прескерамика на Celtra Press на Dentsply Sirona използвахме опаковъчната маса на Dentsply Sirona – Celtra Press Investment и керамичните бутала на същата фирма, които са за еднократна употреба. Прахът от опаковъчната маса се смеси със съответната течност за всяка фирма.

Опаковането и пресоването за всеки вид прескерамика се извърши според изискванията и препоръките на фирмите производители. (Diaconu-Popa, 2017)



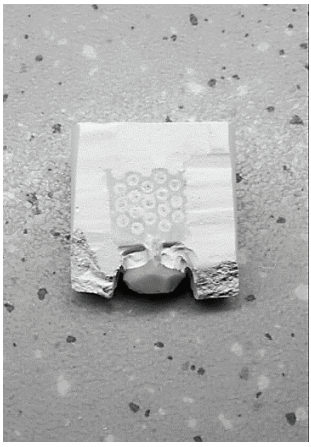
Фиг. 1 Восъчни образци подготвени за опаковане

За оценка на склонността към пресоване (пресируемостта) на изследваните керамики се използва процента на изпълване на стандартните образци за пресоване.

Резултати и обсъждане: Пресируемостта е важна за получаването на точни и бездефектни конструкции. Тя се влияе в различна степен от различни фактори: от температурата, при която керамиката се пресова, от нейната структура, от относителната й плътност и от други фактори, които оказват в една или друга степен влияние върху крайния резултат.(Kisov, 1997) В достъпната литература не се намериха данни за пресируемостта на керамичните материали. Предлаганият метод позволява да се оцени склоността към пресоване на различните керамики по изпълването на стандартните форми за пресоване. Тези образци са подходящи за определянето на пресируемостта в проценти, като при цялостно изпълване на формата може да се приеме, че е налице коефициент на пресируемост – 100.

Резултатите от оценката на представения метод дават основание да се приеме, че керамиката Celtra Press се отличава с по-добра възможност за пресоване, тъй като с нея бяха изпълнени напълно всички подробности при всички образци за пресоване – т.е. пресируемостта й може да се определи като 100%. При керамиката IPS e.max Press не се получи пълно възпроизвеждане на прототипа при нито едно от пресованията.(фиг. 1 и 2)

Тези резултати можем да обясним със структурата на блокчетата литиево - силикатна керамика преди тяхното пресоване, която е с размер на криталите от порядъка на 0.5 μm. С по-малкия размер на литиево - силикатните кристали се обяснява по-улесненото пресоване на обекти с малка дебелина и сложна форма. След окончателното пресоване кристалната фаза е съставена от литиево силикатни кристали с големина 1.4 μm и литиево фосфатни кристали с размер 0.3 μm. В не пресованите блокчета от литиево дисиликатна керамика – литиево дисиликатните кристали са с размер 1.8 μm., а в структурата на пресованата се наблюдават кристали с големина 4.2 μm.(Hallmann, 2019; Traini, 2016)



Фиг. 2 Пресованите образци с Celtra Press

Фиг. 3 Пресованите образци с IPS e.max Press

Заключение: Пресируемостта на керамичните материали е важно технологично свойство, от което зависи успеха от използването на различните керамични материали. Тя зависи от химичния състав и структурата. Дори и при стриктно спазване на технологичните принципи за обработка на даден керамичен материал съществуват ограничения в употребата му, свързани с възможността му да пресъздава сложни форми и детайли с различен размер.

Разработването на обективни методи за оценка на пресируемостта е важно както за теорията, така и за практиката при протетичното лечение с керамични конструкции, изработени от керамични материали чрез пресоване.

Необходими са допълнителни експерименти за усъвършенстване на метода и разработване на образци за пресоване, които биха позволили по прецизна оценка на възможностите за пресоване на тези материали.

Библиография:

1. Diaconu-Popa, D. , Vitalariu A., Tatarciuc M. “Technological aspects in esthetic ceramic bridges” Romanian Journal of Oral Rehabilitation 2017, 9 (2), 54-59.
2. Hallmann, L., P. Ulmer, MD Gerngross, J. Jeter et al. “Properties of hot-pressed lithium silicate glass-ceramics” Dental materials, 2019, 35(5), 713-729
3. Kissov, Chr. Dental ceramics. Part I. Main principles, materials and instruments. Index, Sofia, 1997 (Bulgarian)
4. Traini, T. et al. “The zirconia-reinforced lithium silicate ceramic: lights and shadows of a new material.” Dental Materials Journal. 2016;35(5);748-755.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ЧЕСТОТА НА ВТОРИ МЕЗИОБУКАЛЕН КАНАЛ ПРИ ГОРНОЧЕЛЮСТНИ ПЪРВИ И ВТОРИ МОЛАРИ ПОСРЕДСТВОМ КОНУСНО-ЛЪЧЕВА КОМПЮТЪРНА ТОМОГРАФИЯ

Стела Ничева*, Костадин Жеков*, Десислава Петкова*, Иван Вандев**

***Катедра Оперативно зъболечение и ендодонтия, Факултет по Дентална медицина, Пловдив**

****Дентален, естетичен и рентгенов център Д-р Вандев, Пловдив**

THE INCIDENCE OF THE SECONDARY MESIOBUCCAL CANAL IN MAXILLARY FIRST AND SECOND MOLARS USING CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY

Stela Nicheva*, Kostadin Zhekov*, Desislava Petkova*, Ivan Vandev**

***Department of Operative Dentistry and Endodontics, Faculty of Dental Medicine, Plovdiv**

****Doctor Vandev Esthetic Dental Clinic, Plovdiv**

Abstract

The aim of this study is to describe in vivo the prevalence of the second mesiobuccal canal (MB2) in the mesiobuccal root of the first and second maxillary molar through cone beam computed tomography (CBCT) imaging. 200 CBCT images of maxillary first and second molars (400 first molars and 400 second molars) were analysed. To detect the MB2 canal the observation was done 1 mm apically to the plural floor. The data was analysed using descriptive statistics ($p<0,05$). The MB2 canal was found in high percentage of the sample. These results confirm that CBCT is an effective , high-precision diagnostic tool for detecting in vivo the MB2 canal in the mesiobuccal root of upper molars.

Key words: second mesiobuccal canal, upper molars, prevalence, CBCT

Резюме

Целта на настоящото изследване е да се оцени честотата на втория мезиобукален канал (МБ2) в мезиобукалния корен на първи и втори горночелюстни молари чрез конусно лъчева компютърна томография (КЛКТ). Анализирани са 200 компютърно томографски образа на горна челюст (400 първи и 400 втори горночелюстни молара). За да се оцени наличието на МБ2 канал наблюдението е направено на 1мм апикално от пулпния под. Данните са анализирани с дескриптивна статистика ($p<0,05$). МБ2 беше открит във висок процент от случаите. Тези резултати потвърждават високата ефективност и прецизност на КЛКТ като диагностично средство за откриване на МБ2 канала в мезиобукалния корен на горночелюстни молари

Ключови думи: втори мезиобукален канал, горночелюстни молари, честота, КЛКТ

ВЪВЕДЕНИЕ

Горночелюстните първи и втори молари са зъбите с най-комплексна и вариращa анатомия на кореноканалната система (Silva et al 2014). Големият процент неуспешни ендодонтски лечения при тях е резултат главно от невъзможността да се определи наличието и позицията на втория мезиобукален канал (МБ2), разположен в мезиобукалния корен на тези зъби (Zhank R et al 2011), тъй като това възпрепятства триизмерното инструментиране, иригация и обтуриране на кореноканалната система. Редица изследвания са показали ефективността на конусно-лъчевата компютърна томография (КЛКТ) да визуализира наличието на МБ2 преоперативно (Kiarudi et al 2015).

ЦЕЛ

Целта на настоящото изследване е да оцени честотата на МБ2 в мезиобукалния корен на горночелюстни първи (ГМ1) и втори молари (ГМ2) сред извадка от популацията на град Пловдив (200 пациента) с помощта на КЛКТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

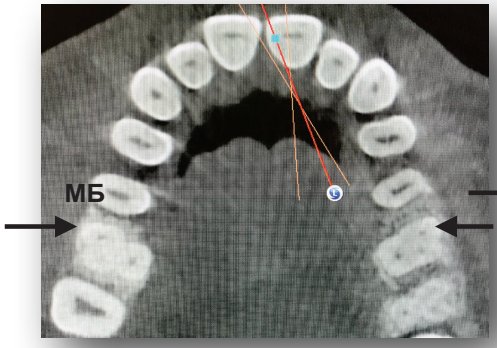
Анализирани са 200 компютърно томографски изследвания на горна челюст, съответно 400 ГМ1 и 400 ГМ2. КЛКТ-образи са направени с апарат Vatech Pax-i3D Smart-дигитален 3D рентгенов ортопантомограф в периода март-октомври 2019 като елемент от диагностика и планиране на хирургично, ендодонтско, пародонтално или ортодонтско лечение. За да бъдат включени в изследването пациентите отговарят на следните изисквания: възраст между 15 и 75 г., наличие на всички горночелюстни първи и втори молари без данни за ендодонтско лечение, калцификация или аномалии в развитието. Наличието на МБ2 е определяно на 1мм апикално от пулпния под с цел стандартизиране на методиката с тази в други изследвания и възможност за сравняване на данните. Анализът е направен независимо от двама клиницисти след предварително калибриране. Получените резултати са анализирани посредством дескриптивна статистика при ниво на статистическа значимост $p<0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

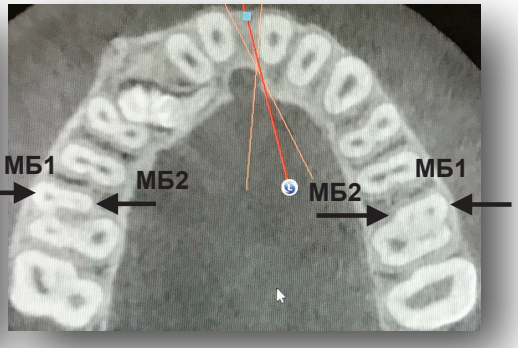
МБ2 канал е открит в 73,5% от случаите при първите молари и 59,9% - при вторите молари (фиг.2). Не е открита статистически значима разлика в честотата между мъже и жени ($p>0,05$). Най-показателни и ясно видими са каналите при аксиална (фиг.1 и фиг.2) и коронарна проекции (фиг.3). Резултатите кореспондират частично с данните на други автори за различни популации (Betancourt P et al 2016, Kewalramani R et al 2019).

ОБСЪЖДАНЕ

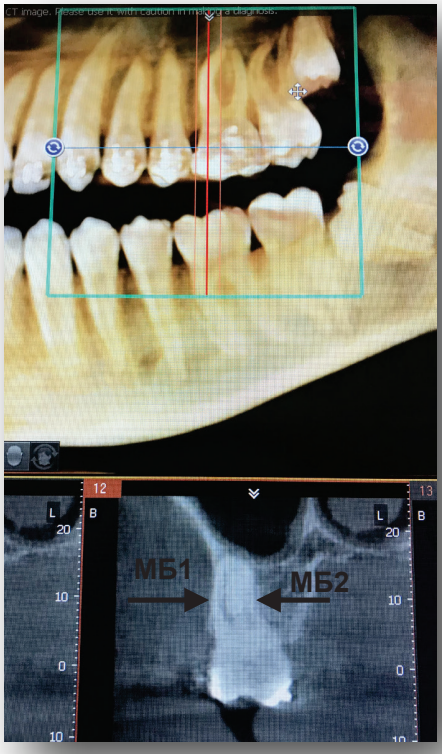
При справка с достъпната научна литература честотата на МВ2 оценена чрез КЛКТ в световен мащаб е средно 73.8% при първите молари като варира от 48.0% във Венецуела до 97.6% в Белгия (Martins JNR 2018) и средно 41,2% при вторите молари като отчетените стойности варират от 22% в Китай до 60,4% в Америка (Coelho MS et al 2018). Обяснение за тези разлики може да се търси в различия в анатомията на популационно ниво, в чувствителността на използваната методика или качествата на избраната образна техника. Получените от нас резултати за честота на втори канал при горночелюстни молари се доближават максимално до тези на Betancourt P и кол., използвали същата методика. Освен възможност за сравняване на данните, още едно предимство на тази методика е нейната клинична насоченост. Търсенето на МБ2 на 1мм от нивото на орифициумите изключва случаи на анатомия тип III, V и VII съгласно класификацията на Vertucci (фиг. 4) и това би обяснило по-ниския процент в сравнение с други изследвания. Анатомия тип III, V, VII са и случаите, в които МБ2 би могъл да бъде открит трудно без помощта на дентален микроскоп. Горночелюстните първи и втори молари са зъбите, при които най-често ендодонтското лечение е неуспешно. Основната причина е неоткрит и необработен МБ2 канал, тъй като
това води до невъзможност за запечатване на всички изходи на кореноканалната система и профилактика на периапикална патология.



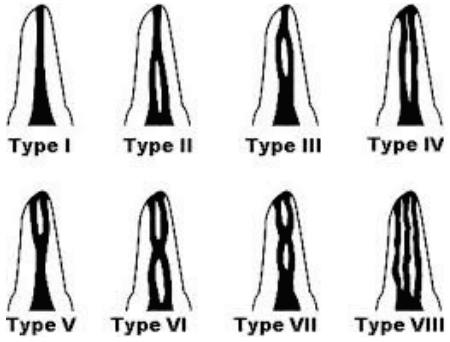
Фиг.1 Аксиална проекция, един канал в мезиобукалния корен на първи горен молар



Фиг.2 Аксиална проекция, два канала в мезиобукалния корен на първи горен



Фиг.3 Коронарна проекция, два канала в мезиобукалния корен на горен първи молар



Фиг.4 Класификация на Vertucci на кореноканална анатомия

Орифициумът на МБ2 канала е покрит от дентин , който трябва да бъде отстранен и още в коронарната си трета каналът има голяма извивка, която трябва да бъде преодоляна. Случаите на необработен МБ2 канал и липса на периапикална патология около мезиобукалния корен са редки и биха могли да се обяснят с добра реактивност на организма при неинфектиран канал или сливане на МБ1 и МБ2 в един апикален отвор (анатомия тип II и III от класификацията на Vertucci).

КЛКТ е неинвазивно изследване с висока информативна стойност в ендодонтията, тъй като дава информация за наличието на МБ2, неговата позиция, извивка и апикален отвор. Така още преди да бъде започнато ендодонтското лечение, би могъл да бъде изработен протокол на работа. Поради високата честота на МБ2 канала при ГМ1 и ГМ2 той следва винаги да бъде търсен при ендодонтското им лечение.

ИЗВОД

Данните от направеното проучване потвърждават високата честота на МБ2 канала при ГМ1 и ГМ2, както и високата ефективност, специфичност и надеждност на КЛКТ като средство за откриването му in vivo.

БИБЛИОГРАФИЯ

Betancourt P, Navarro P, Mueoz G, Fuentes R. Prevalence and location of the secondary mesiobuccal canal in 1,100 maxillary molars using cone beam computed tomography. BMC Medical Imaging 2016 (Vol. 16, Issue 1.)

Coelho MS, Lacerda MFLS, Silva MHS, Rios MA. Locating the second mesiobuccal canal in maxillary molars: challenges and solutions. Clin Cosmet Investig Dent. 2018; 10: 195-202 Kiarudi AH, Eghbal MJ, Safi Y, Aghdasi MM, Fazlyab M. The applications of cone-beam computed tomography in endodontics: a review of literature. Iran Endod J. 2015; 10(1):16-25.

Kewalramani R, Murthy CS, Gupta R. The second mesiobuccal canal in three-rooted maxillary first molar of Karnataka Indian sub-populations: A cone-beam computed tomography study. J Oral Biol Craniofac Res. 2019 Oct-Dec; 9(4): 347–351.

Martins JNR, Alkhawas MAM, Altaki Z3, Bellardini G4, Berti L, Boveda C, Chaniotis A, Flynn D, Gonzalez JA, Kottoor J, Marques MS, Monroe A, Ounsi HF, Parashos P, Plotino G, Ragnarsson MF, Aguilar RR, Santiago F, Seedat HC, Vargas W, von Zuben M, Zhang Y, Gu Y, Ginjeira A. Worldwide Analyses of Maxillary First Molar Second Mesiobuccal Prevalence: A Multicenter Cone-beam Computed Tomographic Study. J Endod. 2018 Nov;44(11):1641-1649.e1.

Silva EJ, Nejaim Y, Silva AI, Haiter-Neto F, Zaia AA, Cohenca N. Evaluation of root canal configuration of maxillary molars in a Brazilian population using cone-beam computed tomographic imaging: an in vivo study. J Endod. 2014; 40(2):173-6.

Zhank R, Yang H, Yu X, Wang H, Hu T, Dummer PM. Use of CBCT to identify the morphology of maxillary permanent molar teeth in a Chinese subpopulation. Int Endod J. 2011 Feb;44(2):162-9.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ГЛАС-ЙОНОМЕРНИ СИЛАНТИ – ИНДИКАЦИИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕТО ИМ. ЛИТЕРАТУРНИ ДАННИ И СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

Лиляна Щерева, Веселина Кондева, Пламена Сапунарова

Катедра по Детска Дентална Медицина, Факултет по Дентална Медицина, Медицински Унивеситет - Пловдив

GLASS- IONOMER BASED SEALANTS- INDICATIONS FOR THEIR APPLICATION. LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Lilyana Shtereva, Veselina Kondeva, Plamena Sapunarova

Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dental Medicine, Medical University - Plovdiv

Abstract

Introduction: Dental sealants have been used in order to prevent retention of dental plaque and development of dental caries. Nowadays dental sealants are divided into two main groups: resin-based and glass-ionomer based sealants.

Aim: The aim of this paper is to summarize the indications for the use of glass-ionomer based sealants. In addition, my own clinical cases are presented.

Materials and methods: Nineteen Bulgarian and English-language articles were read in full, then analyzed. My own clinical cases were presented.

Results: Evidence derived from the literature shows that, authors agree on the indications for glass-ionomer based sealant application. The two clinical cases presented- silanization of newly erupted first permanent molars with glass-ionomer based sealant, are following these indications.

Conclusion: Due to their greater tolerance to moisture and continuous fluoride release, glass-ionomer based sealants are the primary choice for sealanization of newly erupted molars.

Keywords: sealants, glass-ionomer based sealants, first permanent molars, prevention.

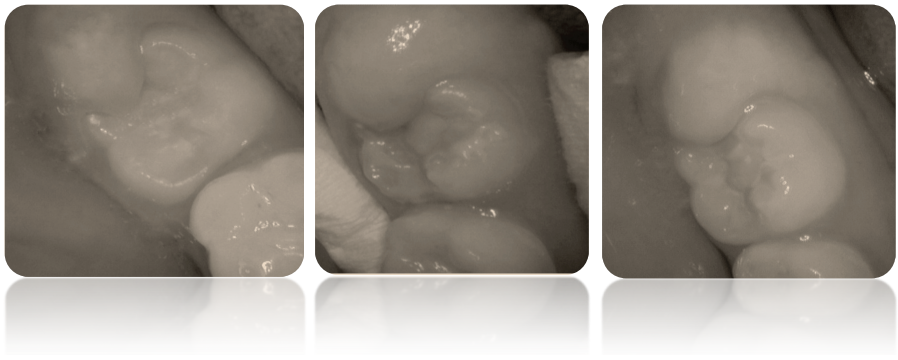
Въведение
Предотвратяването на появата на кариес на оклузалната зъбна повърхност е обект на интерес от страна на денталните медици от дълги години. Правени са различни опити във времето, именно с цел запазване здравината на дъвкателните повърхности. За първи път се осъществява успешно запечатване на фисурите от Буонокър през 1955г (Buonocore, 1955) От тогава са създадени множество материали- силанти, използвани като профилактични покрития на дъвкателните зъбни повърхности с цел предотвратяване на оклузалния кариес. Две са основните групи съвременни силанти: на композитна и на глас-йономерна основа.

Цел
Целта на настоящото проучване е да се обощят индикациите за приложение на глас-йономерните силанти. Както и да се представят собствени клинични случаи.

Материали и методи
Анализирани са литературни данни от 19 статии на български и английски език. Представени са собствени клинични случаи, съобразно показаните индикации за приложение на силанти на глас-йономерна основа.

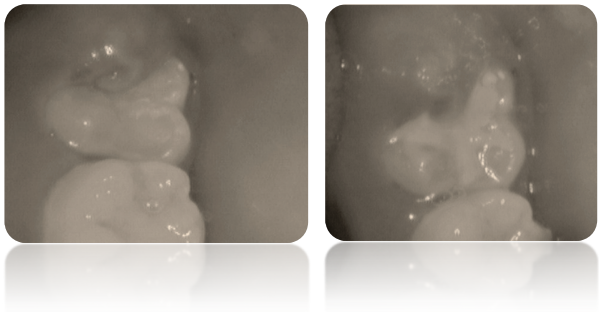
Резултати
Анализът на световната база данни показва, че авторите са единни относно индикациите за приложение на силанти на глас-йономерна основа.
Едно от сновните предимства на глас-йономерите е тяхната способност да осъществят химична връзка с емайла и дентина без необходимост от киселинно ецване (Aboush and Jenkins, 1986), което ги прави толерантни към влагата. Това качество в допълнение с активното излъчване на флуорни йони в емайла (Komatsu et al., 1986) води до употребата на глас-йономерите като силанти като алтернатива на силантите на композитна основа, особено в случаи, в които не може да бъде постигната сухота на полето. Експериментално доказано е, че излъчването на флуорни йони в дестилирана вода е особено високо през първите 24 часа и намалява значително следващите 48 часа, преди да достигне относително постоянно ниво през втората седмица. Този модел на освобождаване на флуорни йони е еднакъв за всички конвенционални и композитно-модифицирани глас-йономери (De Moor et al., 1996; Grobler et al.,1998).
Различни сравителни проучвания доказват значително по-слабата ретентивност на силантите на глас-йономерна основа в сравнение с тези на композитна основа (Raadal et al., 1996; Boksman et al., 1987; Forss et al., 1994). Въпреки това обаче, редица автори проследяват допълнителен кариостатичен ефект на гласйономерните силанти, дори след като вече макроскопски не могат да се наблюдават. Този ефект се отдава на факта, че в най-дълбоките части на фисурата все още има задържани останки от силанта, както и на повишените нива на флуор в емайловата повърхност (Williams and Winter, 1981; Shimokobe et al., 1986; Ovrebo and Raadal, 1990; Skartveit et al., 1990; Mejàre and Mjör, 1990). Друго скорошно проучване сравнява кариес-превантивния ефект на силанти на глас-йономерна и композитна основа, като проследява силанизираните зъби в продължение на 48 месеца. Не е установена статистически значима разлика в кариес-превантивния ефект на двата материала, въпреки значително по-слабата ретентивност на стъклено-йономерните силанти. Следователно, глас-йономерните силанти са ефективно средство за превенция на оклузалния кариес (Haznedaroglu et al, 2016).
В публикация през 2016 година, Американската дентална асоция съобщава, че ретентивността на силантите на глас-йономерна основа е цели пет пъти по-малка от тази на силантите на композитна основа (Wright et al, 2016; AAPD 2016).
Въпреки наличието на някои противоречиви данни относно силата на кариеспрофилактичният ефект на стъклено-йономерните силанти , авторите са единни относно индикациите за приложение на глас-йономерни силанти.

Тяхното аплициране е индикирано в случай на невъзможност на постигане на пълна сухота на работното поле, например при новопробили молари, особено в случаите на наличен оперкулум (Antonson et al,2012).
Показано е прилагането им при деца спадащи към групата на висок риск от развитие на зъбен кариес, както и при невъзможност за постигане на добра изолация поради лошата кооперативност на детето (Dean et al, 2016). Поради по-малката им абразивоустойчивост и по-слаба ретентивност, глас-йономерните силанти се считат за провизорни, временни силанти, които следва да бъдат заменени със силанти на композитна основа, когато е възможна адекватна изолация на работното поле (AAPD 2016).
Индикациите за приложение на глас-йономерни силанти са последвани в представените клинични случаи.
Представено силанизиране на първи постоянен долен молар на фиг.1, на К.Т. на 6 години от гр. Пловдив. При снемане на анамнестични данни и след провеждане на клиничен преглед е установено, че детето се причислява към групата на висок риск от развитие на зъбен кариес. От изключително значение бе поставяне на профилактично покритие на все още здравата оклузалната повърхност, веднага след пробива на молара. Поради невъзможност за постигане на адекватна изолация, глас-йономерният силант бе първо средство на избор. За силанизиране беше използвана една капсула Fuji Triage, след 3 месеца бе направен контролен преглед. Оклузалната повърхност беше здрава, а силантът нличен.



Фиг.1 К.Т.; 6г.- Преди силанизиране; веднага след силанизиране; 3 месеца-проследяване .

Аналогично на първият клиничен случай, на фиг 2 е представено силанизиране на първи постоянен молар на Д.Т. на 6 години от гр. Пловдив. Отново поради наличие на оперкулум и невъзможност за постигане на адекватна изолация, глас-йономерният силант бе първо средство на избор.



Фиг. 2 Д.Т. 6 г.- преди и след силанизиране

Заключение

След анализиране на литературни източници на български и английски език, се наблюдава обединяване на авторите около единни индикации за приложение на силанти на глас-йономерна основа. Поради по-голямата си толерантност спрямо влагата и способността си да излъчват флуорни йони продължително време, глас-йономерните силанти са основно средство на избор при новопробили постоянни молари. След навлизане на зъба в оклузия и възможност за адекватна изолация на работното поле, силантът на глас-йономерна основа, следва да бъде заменен с композитен силант.

Източници

1. Aboush YE, Jenkins CB. An evaluation of the bonding of glassionomer restoratives to dentine and enamel. Br Dent J 1986 Sep 6;161(5):179-84.

2. American Academy of Pediatric Dentistry. Evidence-based Clinical Practice Guideline for the Use of Pit-and-Fissure Sealants. Pediatr. Dent. 2016, 38, 263–279

3. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Restorative Dentistry. Pediatr. Dent. 2016, 38, 250–262

4. Antonson, S.A.; Antonson, D.E.; Brener, S.; Crutchfield, J.; Larumbe, J.; Michaud, C.; Yazici, A.R.; Hardigan, P.C.; Alempour, S.; Evans, D. Twenty-four month clinical evaluation of fissure sealants on partially erupted permanent first molars: Glass ionomer versus resin-based sealant. J. Am. Dent. Assoc. 2012, 143, 115–122

5. Boksman L, Gratton DR, McCutcheon E, Plotzke OB. Clinical evaluation of a glass ionomer cement as a fissure sealant. Quintessence Int 1987 Oct;18(10):707-9.

6.Buonocore, M.G. A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces.J. Dent. Res. 1955, 34, 849–853.

7. Dean, J.A. McDonald and Avery's Dentistry for the Child and Adolescent, 10th ed.; Elsevier Health Sciences: Amsterdam, The Netherlands, 2016.

8. De Moor RJ,Verbeeck RM, De Maeyer EA. Fluoride release profiles of restorative glass ionomer formulations. Dent Mater 1996 Mar;12(2):88-95.

9. Forss H, Saarni UM, Seppa L. Comparison of glass-ionomer and resin-based fissure sealants: a 2-year clinical trial. Community Dent Oral Epidemiol 1994 Feb;22(1):21-4.

10. Grobler SR, Rossouw RJ, Van Wyk Kotze TJ. A comparison of fluoride release from various dental materials. J Dent 1998 Mar;26(3):259-65.

11. Haznedaroglu, E.; Guner, S.; Duman, C.; Mentes, A. A 48-month randomized controlled trial of caries prevention effect of a one-time application of glass ionomer sealant versus resin sealant. Dent. Mater. J. 2016, 35, 532–538

12. Komatsu H, Ikeda T, Ohshima K. Enamel fluoride uptake from glass ionomer cement designed for sealant. J Dent Res 1986;65(Spec. Issue):778

13. Mejàre I, Mjör IA. Glass ionomer and resin-based fissure sealants: a clinical study. Scand J Dent Res 1990 Aug;98(4):345-50.

14. Ovrebo RC, Raadal M. Microleakage in fissures sealed with resin or glass ionomer cement. Scand J Dent Res 1990 Feb;98(1):66-9.

15. Raadal M, Utkilen AB, Nilsen OL. Fissure sealing with a lightcured resin-reinforced glass-ionomer cement (Vitrebond) compared with a resin sealant. Int J Paediatr Dent 1996 Dec;6(4):235-9.

16. Shimokobe H, Komatsu H, Kawakami S, Hirota K. Clinical evaluation of glass-ionomer cement used for sealants. J Dent Res 1986;65:812

17. Skartveit L, Tveit AB, Totdal B, Ovrebo R, Raadal M. In vivo fluoride uptake in enamel and dentin from fluoride-containing materials. ASDC J Dent Child 1990 Mar-Apr;57(2):97-100.

18. Williams B, Winter GB. Fissure sealants. Further results at 4 years. Br Dent J 1981 Apr 7;150(7):183-7.

19. Wright, J.T.; Crall, J.J.; Fontana, M.; Gillette, E.J.; Novy, B.B.; Dhar, V.; Donly, K.; Hewlett, E.R.; Quinonez, R.B.; Chaffin, J.; et al. Evidence-based clinical practice guideline for the use of pit-and-fissure sealants: A report of the American Dental Association and the American Academy of Pediatric Dentistry. J. Am. Dent. Assoc. 2016, 147, 672–682.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ДЕСКВАМАТИВНИЯТ ГИНГИВИТ КАТО РАННА КЛИНИЧНА ИЗЯВА НА РАЗЛИЧНИ КОЖНО-ЛИГАВИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Лилия Бориславова Кавлакова[1]
[1]Катедра „Пародонтология и заболявания на оралната лигавица“, Факултет по Дентална Медицина, Медицински Университет-Пловдив

DESQUAMATIVE GINGIVITIS AS AN EARLY CLINICAL MANIFESTATION OF DIFFERENT MUCOCUTANEOUS DISEASES

Liliq Borislavova Kavlakova[1]

[1] Department of Periodontology and Oral Diseases, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv

Abstract:
Desquamative gingivitis is a clinical term to describe red, painful, glazed and friable gingivae which may be a manifestation of some mucocutaneous conditions such as lichen planus or the vesiculobullous disorders. It is important to be aware of this rare clinical entity so as to distinguish desquamative gingivitis from plaque induced gingivitis. This article reviews the etiology, signs and symptoms of the most common mucocutaneous diseases. Early recognition of these disorders may prevent delayed diagnosis and inappropriate treatment of potentially serious dermatological diseases.
Key words: desquamative gingivitis, oral lichen planus, mucous membrane pemphigoid, pemphigus vulgaris

Въведение:

Десквамативният гингивит (ДГ) представлява неспецифична клинична изява по гингивата, която може да бъде еритемна, едемна, с гланциран вид, с везикуло-булозни ерупции и/или улцерации (Scully C., 1998). Понятието „десквамативен гингивит“ е неточно и остаряло, въпреки това то се е запазило през годините, като за първи път клиничните му особености са описани през 1894г. от Tomes J. и Tomes G.

С развитието на диагностичните методи става ясно, че ДГ всъщност не се дължи на десквамация, а на различни патоанатомични феномени (атрофия, ерозия и др.) (Lo Russo L.,2008).

Десквамативният гингивит представлява клинична манифестация на различни системни заболявания и състояния, които най-често се обединят в две големи групи: имунологични (могат да бъдат автоимунни или приличащи на автоимунни) и идиопатични (Markopoulos A.K.,1996).

По-често срещаните заболявания в имунологичната група са кожно-лигавичните: орален лихен планус, мукозно-мембранозен пемфигоид (ММП), булозен пемфигоид (БП) и пемфигус вулгарис (ПВ) (Scully C., 1998). Сравнително по-рядко се наблюдават: паранеопластичен пемфигус, псориазис, дискоиден лупус еритематозус, херпетиформен дерматит, еритема мултиформе, вродена булозна епидермолиза, линеарните IgA заболявания, заболяване на гостоприемника срещу присадката, Pyostomatitis vegetans, хроничен улцеративен стоматит, вродена дискератоза (синдром на Zinsser-Cole-Engman), плазмоцитоза, орофациална грануломатоза, болест на Crohn, остра миелоидна левкемия, синдром на Уеъри-Киндлер и др. (Scully C., 1998).

Десквамативният гингивит може да бъде и клинична изява на алергична реакция към различни орално-хигиенни продукти: паста за зъби, води за жабурене, дъвки и канела. В достъпната научна литература е противоречива информацията относно влиянието на ендокринния дисбаланс, хронични бактериални, гъбични и вирусни инфекции за възникването на ДГ (Scully C.,1997).

От казаното по-горе може да заключим, че дяла на заболяванията, които клинично се манифестират като ДГ не е малък. Затова е необходимо лекарите по дентална медицина да познават съвременните методи за диагностика и лечението на последните, за да може адекватно и на време да овладеят острата клинична симптоматика и да предотвратят възникването на усложнения.

Според проучване на Nisengard R.J. и кол. (Nisengard R.J.,1987) кожно-лигавичните заболявания, които най-често се манифестират като ДГ са мукозно-мембранозен пемфигоид (ММП) (48,9%), последван от оралния лихен планус (ОЛП) (23,6%) и пемфигус вулгарис (ПВ) (2,3%). В контраст Leao и кол. (Leao J.C.,2008) установяват, че ДГ се дължи предимно на ЛП (70,5%), ММП (14%) и ПВ (13%). Тези процентни различия вероятно се дължат на факта, че ЛП е по-разпространен в световен мащаб, в сравнение с другите две заболявания.

Орален лихен планус (ОЛП)

Представлява хронично, възпалително кожно-лигавично заболяване с неизяснена етиология, което протича циклично с периоди на ремисия и екзацербация. За първи път е описан в научната литература от британския лекар Wilson Erasmus през 1869г.

В световен мащаб преобладаването му сред популацията е между 0,5% и 4%, като не се установява расова предиспозиция. Обикновено възниква към 4 или 5 декада, като заболеваемостта при жените е по-висока от тази при мъжете, както 2:1 (Lo Russo L.,2009). Рядко се наблюдава при деца.

Етиологията на ОЛП не е напълно изяснена. Обсъжда се наличието на фактор, способен да промени антигенната специфика на базалните кератиноцити, превръщайки ги по този начин в прицелни за клетъчно-медиирания имунитет (Chitturi R.T.,2014). Антигенът,отключващ възпалителния отговор е все още неидентифициран. Той може да бъде с вътрешен или външен произход. Патогенезата на ОЛП е многофакторна и е обект на различни хипотези (Chitturi R.T.,2014).

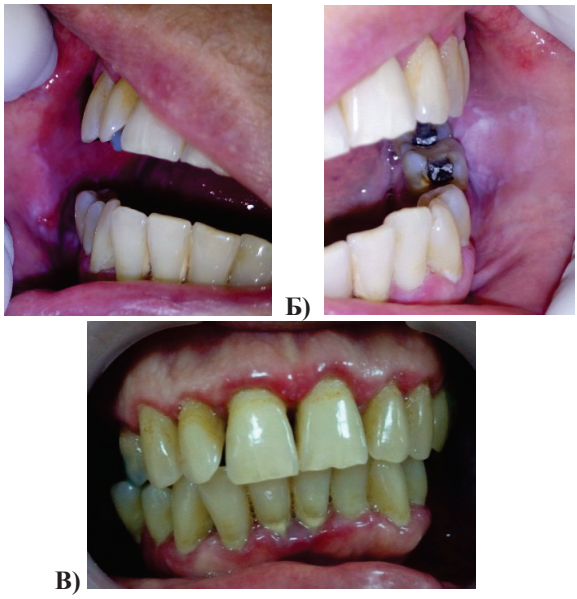
СЗО класифицира ОЛП като потенциално малигнено състояние (Gorouhi F.,2014). В редица проследяващи проучвания се установява, че ЛП има трансформация до плоскоклетъчен карцином в 0,5-2,5% от случаите, като най-висок процент се наблюдава при атрофичните и ерозивни форми (Gorouhi F.,2014). Затова е важен честия мониторинг на тези пациенти.

Лихен планус може да засегне кожа, скалп, нокти, орална мукоза, гениталии и по-рядко езофагус, ларинкс, конюктива и пикочен мехур (Eisen D.,2003). При около 70% от пациентите с кожна изява възниква ОЛП, а при 15% има едновременно кожно и орално засягане. По принцип оралните лезии предхождат кожните, като в редица случаи остават единствена изява на болестта (Gorouhi F.,2014). Най-често ОЛП се наблюдава по букална мукоза (80%), език (65%), гингива (20%), устни (20%) и по-малко от 10% по пода на

устната кухина и небцето (Eisen D.,2003). Класически лезиите се разполагат билатерално и симетрично, като по периферията им често се откриват фини, белезникави линии, т.н. стрии на Wickham.

През 1968 г. Andreason описва 6 различни форми на ОЛП: папуларна, ретикуларна, плакова, атрофична, булозна и ерозивна (Andreasen J.O.,1968). Всяка една от тези форми може да засегне гингивата под формата на ДГ с честота 24% до 45%, а понякога и повече от 75% от изследваните пациенти (фиг.1 а,б,в).

Обикновено хистоморфологичните открития при ОЛП са достатъчни за поставянето на окончателна диагноза. Резултатите при директната имунофлуоресценция (ДИФ) не са специфични, въпреки това са полезни за изключване на друго заболяване с подобна хистологична картина (системен лупус еритематозус, хроничен улцеративен стоматит) (Chitturi R.T.,2014).



Фиг.1.Орален лихен планус при жена на 65г. Интраорално се наблюдават едновременно трите форми, характерни за ОЛП. А) Ерозивна форма, Б) Плакова форма, В) Атрофична форма, която се манифестира като ДГ

Мукозно-мембранозен пемфигоид (ММП)

Принадлежи към групата на автоимунните кожно - лигавични субепителни заболявания, които могат да засегнат както кожата (булозен пемфигоид), така и мукозните мембрани (мукозно - мембранозен пемфигоид) (Bagan J.,2006).

Обикновено ММП се среща по-често при жени, отколкото при мъже със съотношение жени:мъже 2:1 (Bagan J.,2018). Средната възраст на възникване е между 50 и 80 години. Рядко субепителните були, характерни за ММП могат да се появят по време или малко след бременността (гестационен пемфигоид). Малко са и описаните случаи на това заболяване при деца и подрастващи (Bagan J.,2018).

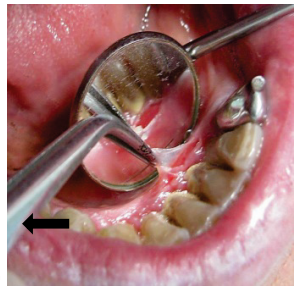
Етиологията на ММП не е напълно изяснена като в научната литература се докладват различни причинни фактори, по-важни от които са: тежки мукозни наранявания, лекарства (clonidine, indomethacin, D-penicillamine), вируси, ултравиолетова светлина, генетична предразположеност (HLA DQB1*301) (Rashid K..A.,2006).

Клиничният фенотип на ММП се асоциира с шест таргетни антигена, разположени в базалната мембрана: BP180, BP230, двете субединици на α6β4 интегрин, ламинин-332 и колаген тип VII (Chan L.S,2002).

При ММП най-често се засяга оралната мукоза, последвана от конюктивата, назофаринкс, ларинкс, трахея, хранопровод, ано-генитална област, по-рядко се ангажира и кожата (Hasan S.,2012).

Въпреки че лезиите при ММП могат да се открият по всички участъци на оралната мукоза, ДГ представлява първа и често единствена манифестация на заболяването (Hasan S.,2012). По-рядко се засягат: небце (21%), букалната мукоза, устни (5%), пода на устната кухина (3%) и език (3%) (Bagan J.,2018).

При ДГ везикуло-булозните обривни единици по гингивата се разкъсват при минимална травма и оставят след себе си болезнени с неправилна форма ерозии, покрити с псевдомембранозен налеп. Симптома на Nikolsky е позитивен (Mignogna M.D.,2008) (фиг.4 а и б).

а) б) 

Фиг.4. Десквамативен гингивит, изява на ММП а)стрелките показват интактни були по гингивата б) Руптура на була

За поставянето на окончателна диагноза ММП освен хистоморфологично изследване, „златен стандарт“ е осъществяването на директна имунофлуоресценция (ДИФ) (Challacombe S.J.,2001).

<u>Пемфигус Вулгарис</u>

Представлява рядко срещано автоимунно везикуло-булозно заболяване, което възниква обикновено при пациенти на възраст между 40 и 60 години. Еднакво засегнати са и двата пола, като не се наблюдава расова предиспозиция. Съобщава се за по-висока честота на възникване при средиземноморските народи, евреи и др., (Leao J.C.,2008).

Етиологията на пемфигус вулгарис не е напълно изяснена, като в редица научни доклади се посочва ролята на определени групи медикаменти, вирусни и бактериални инфекции, неоплазми,токсични фактори, генетична предразположеност. Образуват се автоантитела срещу desmoglein (dg) 1 или dg 3 (интрацелуларни трансмембранни гликопротеини, които участват в състава на десмозомите и осигуряват адхезия между епителните клетки в str.spinosum)(Challacombe S.J.,2001). В резултат настъпва акантолиза и се образуват интраепителни були по кожата и мукозните повърхности. Последните са изпълнени със серозен ексудат, лесно се разкъсват и остават неправилно оформени еритемни, болезнени улцерации. Симптома на Николски е положителен.

Пемфигус вулгарис е живото-застрашаващо заболяване, защото може да засегне големи площи от тъкани повърхности, да доведе до вторична инфекция, загуба на електролити и потенциална септицемия (Endo H.,2008).

В научната литература се съобщава, че оралните лезии са първа изява на пемфигус вулгарис при приблизително 50% до 80% от пациентите. Като букалната мукоза е засегната най-често, последвана от гингива и език (Lo Russo L.,2009). Лечението обикновено се провежда в стационар от съответния специалист: дерматолог, интернист и др.

Въпреки, че кожно-лигавичните заболявания се пренебрегват от лекарите по дентална медицина, голяма част от тях клинично се манифестират като ДГ. Познанията, свързани с етиологията, диагнозата и лечение на ОЛП, ММП и ПВ ще позволят на клиницита своевременно да предприеме мерки. Именно ранната диагноза и лечение на горепосочените заболявания е от изключително значение за благоприятната прогноза.

Библиография:

1. Al-Hashimi I., Schifter M., Lockhart P. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007, 25, 12-14.
2. Andreasen J.O. Oral lichen planus. A clinical evaluation of 115 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1968, 25(1), 31-42.
3. Bagan J., Jiménez Y., Murillo J. Oral mucous membrane pemphigoid: A clinical study of 100 low-risk cases. Oral Diseases. 2018, 24, 132–134.
4. Bagan J., Lo Muzio L., Scully C. Mucosal disease series. Number III. Mucous membrane pemphigoid. Oral Dis. 2005, 11(4), 197-218.
5. Challacombe S.J, Setterfield J., Shirlaw P., Harman K., Scully C., Black M.M. Immunodiagnosis of pemphigus and mucous membrane pemphigoid. Acta Odontol Scand. 2001, 59, 226–234.
6. Chan L.S, Ahmed A.R, Anhalt G.J, Bernauer W., Cooper K.D., Elder M.J., et al. The first international consensus on Mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. Arch Dermatol. 2002, 138, 370–379.
7. Chitturi R.T, Devy S., Madhavan Nirmal R., Sunil P.M. Oral Lichen Planus: A Review of Etiopathogenesis, Clinical, Histological and Treatment Aspects. J Interdiscipl Med Dent Sci 2014, 2,142.
8. Eisen D. The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. Dermatol Clin. 2003, 21(1), 79-89.
9. Endo H, Rees TD, Hallmon WW, et al. Disease progression from mucosal to mucocutaneous involvement in a patient with desquamative gingivitis associated with pemphigus vulgaris. J Periodontol. 2008, 79(2):369-75.
10. Gorouhi F., Davari P., Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. Scientific World Journal. 2014.
11. Hasan S., Kapoor B., Siddiqui A., Srivastava H., Fatima S., Akhtar Y. Mucous membrane pemphigoid with exclusive gingival involvement: Report of a case and review of literature. J Orofac Sci 2012, 4, 64‑69.
12. Leao J.C., Ingafou M., Khan A., Scully C., Porter S. Desquamative gingivitis: Retrospective analysis of disease associations of a large cohort. Oral Dis 2008, 14(6), 556-560.
13. Lo Russo L., Fedele S., Guiglia R., et al. Diagnostic pathways and clinical significanse of desquamative gingivitis. J Periodontol 2008, 79, 4-24.
14. Lo Russo L., Fierro G., Guiglia R., Compilato D., Testa N.F., Lo Muzio L., et al. Epidemiology of desquamative gingivitis: evaluation of 125 patients and review of the literature. Int J Dermatol 2009, 48, 1049–1052.
15. Markopoulos A.K., Antoniades D., Papanayotou P., Trigonidis G. Desquamative gingivitis: A clinical, histopathologic and immunologic study. Quintessence Int. 1996, 27, 763-767.

16. Mignogna M.D, Fotuna G., Leuci S. Nikolsky`s sign on the gingival mucosa: a clinical tool for oral health practitioner. J Periodontol 2008, 79, (12), 2241.
17. Nisengard R.J., Rogers R.S. 3rd. The treatment of desquamative gingival lesions. J Periodontol 1987, 58(3),167-172.
18. Rashid K.A, Gurcan H.M, Ahmed A.R. Antigen specificity in subsets of mucous membrane pemphigoid. J Invest Dermatol 2006, 126, 2631–2636.
19. Scully C., Laskaris G. Mucocutaneous disorders. Periodontol 2000, 1998, 18:81‑94.
20. Scully C., Porter S.R. The clinical spectrum of desquamative gingivitis. Semin Cutan Med Surg 1997, 16, 308-313.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Лилия Кавлакова
Катедра „ Пародонтология и ЗОЛ“
Факултет по Дентална Медицина,
МУ – Пловдив,
бул. „Христо Ботев“ №3,
гр.Пловдив, България
тел: 0899 35 74 11
e-mail: kavlakovi@abv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ВЪЗМОЖНОСТИ НА CAD/CAM ТЕХНОЛОГИЯ ПРИ ШИНИРАНЕТО НА ПАРОДОНТАЛНО УВРЕДЕНИ ЗЪБИ

Янко Жеков[1], Светлин Александров[1] Христо Кисов[1] Елена Фиркова[2] Сергей Арутюнов[3]

1 – Катедра „Протетична дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински Университет – Пловдив

2 - Катедра „Пародонтология и заболявания на оралната лигавица“, Факултет по дентална медицина, Медицински Университет – Пловдив

3 –Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова(МГМСУ) Минздрава РФ, Москва, Россия

POSSIBILITIES OF CAD/CAM TECHNOLOGY IN SPLINTING OF PERIODONTALLY INVOLVED TEETH

Yanko Zhekov[1], Svetlin Aleksandrov[1] Hristo Kissov[1] Elena Firkova[2] Sergei Arutyunov[3]

1 - Department of prosthetic dental medicine, Faculty of dental medicine, Medical University – Plovdiv

2 - Department of periodontology and oral diseases, Faculty of dental medicine, Medical University – Plovdiv

3 -A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University (MSMSU), Russia

Abstract. Splinting of periodontally involved mobile teeth can be very challenging and technically demanding in order to achieve stability, function and esthetics. Traditionally splinting is done with different materials like steel wires, fixed prosthetic devices or fiber-reinforced materials, all of them having different disadvantages. We present the modern CAD/CAM technology, its development and implementation in dental practice and the possibilities to produce splints for periodontally involved teeth.

Key words: mobile teeth, splinting, cad/cam technology

Според речникът на протетичните термини шинирането представлява „...свързване на два или повече зъба в стабилно, ригидно положение чрез неснемаеми или снемаеми възстановявания или средства“. Шинирането може да е показано за единични подвижни зъби или дори за цяло съзъбие в краен случай, когато екстракции и имплатно възстановяване не е възможно. В комплексни ситуации, лечебният план може да е мултидисциплинарен и да налага пародонтално, ендодонтско, протетично, а понякога – и ортодонтско лечение.

Целта на шинирането е да ограничи патологично увеличената подвижност на зъбите във физиологични граници, което да възстанови дъвкателната функция и комфорта на пациента (Barzilay, 2000).

Патологично повишената подвижност на зъбите най-често се дължи на напреднал пародонтит и генерализирана загуба на алвеоларна кост. Шинирането на пародонтално

увредените зъби е важен компонент от първата фаза на нехирургичното лечение, чрез което може да се подобрят лечебните резултати и прогнозата на засегнатите зъби. Обикновено то се извършва наред с оклузално ажустиране при средно-тежкия и тежкия пародонтит, при които има и насложена вторична оклузална травма. Шиниране се налага и в случаите на III степен подвижност (по Милър), преди коренова инструментация или пародонтална хирургия, за да се осигури стабилност на зъбите и липса на подвижност по време на оздравителния процес.

Шиниране се налага и в случаите след остра травма като сублуксация или авулзия. В тези случаи се осигурява комфорт на пациента и се избягва възможността за допълнителни увреждания на меките или твърди тъкани. (von Arx, 2005)

Шинирето на зъби е безсмислено, ако е налице пародонтално възпаление, което не се лекува; ако не се извърши анализ на оклузията и не се направи прецизно оклузално ажустиране; ако не се изясни причината за увеличената подвижност, а шинирането се извършва самоцелно. Правилното шиниране обаче (особено при по-голям брой зъби) изисква добра диагностика, клиничен опит и практически умения.

Съвременното шиниране (временно, полупостоянно или постоянно - според продължителността и целта) включва есктракоронарното позициониране на шина от различен материал. Съвременните материали, с които се постига т.нар. адхезивно шиниране, са разделени в 2 големи групи:

- Материали на основата на неорганична матрица – керамични влакна и стъкловлакна („Glass Span“, “Splint-it”, “Fiber Splint”);
- Материали на основата на органична матрица – полиетиленови влакна (“Ribbond”, “Ribbond Inc.”, “Connect”, Kerr). (Arutyunov, 1997)

Основни недостатъци на шинирането с влакна са затрудненатa орална хигиена на пациентите, което може да доведе до натрупване на зъбна плака и камък и съответно – прогресиране на възпалението, както и техническите изисквания при изработването на шината.

Развитието на CAD/CAM технологията (computer-aided design/computer-aided manufacturing) днес осигурява нови възможности за бързо изработване в денталния кабинет на много точни и естетични шини. Протезните конструкции, изработени по CAD/CAM технологията получават признание от много клиницисти, сравнени с традиционните методи. Подобрената им точност е едно от основните технически предимства. Могат да бъдат изработени високо прецизни и едновременно естетични конструкции, които да намалят до минимум човешкия фактор, влияещ на точността на конструкциите.

CAD/CAM технологията се прилага в различни индустриални области от 70-те години на миналия век, но през 80-те години се наблюдава сериозно развитие и в стоматологията (Miyazaki, 2011). Първият, допринесъл за внедряването на CAD/CAM конструкциите е д-р Франсиско Дюре от Франция. През 1971 г. той започва да произвежда корони с функционално оформени оклузални повърхности с помощта на серия от системи, които започват със сканиране на подготвения зъб с интраорална камера. Виртуалният отпечатък след това е реконструиран на монитор като триизмерна графика и оптималната форма на короната е „проектирана“. След това короната се изработва чрез смилане на блок с помощта на цифрово управлявана фреза. Д-р Дюре разработва търговската система Sopha®, която оказва голямо влияние върху по-късното развитие на денталните CAD/CAM системи в света. Въпреки това, тази система не се използва широко поради някои технически ограничения, като липсата на точност на цифровизация, ограниченията на компютърните технологии и материали, които не са напълно разработени за прилагане на тази система в стоматологията(Duret, 1991). Вторият допринесъл за развитието на CAD/CAM технологията в стоматологията е д-р Вернер Моерман от Швейцария, създател на системата CEREC®. CEREC е съкращение от (CERamic REConstruction) с помощта на компютър (Mörmann, 2006). В началото на 80-те години на миналия век, последващите композитни възстановявания имаха присъщи проблеми като полимеризационно свиване, образуване на

маргинална цепнатина и по-ниски механични свойства. Затова д-р Моерман решава да приложи нова технология в стоматологичния кабинет, за да произведе индиректни естетични възстановявания и да преодолее недостатъците на конвенционалните. Основният хардуер на концепцията е произведен за първи път от Moermann и неговите колеги през 1980 г. и е разработен по-късно към системата CEREC 1 през 1985 г., която е била способна да улавя цифрови изображения на зъби с компактна интраорална камера, проектирайки и фрезовайки инкрустацията от керамичен блок(Mörmann,2006; Mörmann, 1989). Разработването на тази система позволява производството на керамични възстановявания в едно посещение. Приложението й обаче е ограничено до инлеи, тъй като оклузалната морфология първоначално не е точно възпроизведена. Когато тази система е била въведена, техническият термин на CAD/CAM е станал популярен за денталната професия(Mörmann, 1989).

През 2009 г. Sirona разработи CEREC AC. Тази система дава възможност за изработване на реставрации чрез изпращане на цифрови отпечатъци в лабораторията, характеризира се с много висока степен на точност и безпрецедентна скорост. Интраоралното цифрово сканиране се приема като множество цифрови изображения, използващи Bluecam. Техниката е много бърза и улавя множество изображения. (Galhano, 2012). Съвсем наскоро беше въведена Omnicam, която позволява сканиране без прах и прецизни 3D изображения.

Предимства на CAD / CAM технологията:

- Използване на високоякостни новоразработени материали за възстановявания, които не могат да се обработват с конвенционалните лабораторни методи. Това от своя страна позволява на зъболекаря да избегне възможността за грешки, възникнали по време на лабораторната обработка (Miyazaki, 2011; Mörmann, 2006)
- Спестяване на време и усилия и елиминиране на необходимостта от дълги клинични и лабораторни процедури (Miyazaki, 2011; Miyazaki, 2009).
- Намаляване на себестойността – не се използват материали, необходими в традиционните клинични и лабораторни процедури. Разходите намаляват и поради масовото производство на керамични или композитни блокове (Fasbinder, 2013; Miyazaki, 2009).
- Намаляване броя на посещенията в стоматологичния кабинет и свързаните с това разходи (Miyazaki, 2009; Trost, 2006).
- Качествен контрол на неметалните възстановявания на зъбите. Качеството на блоковете от керамични и композитни смоли и липсата на вътрешна порьозност е гарантирано от производителя (Miyazaki, 2009; Miyazaki, 2011).

Недостатъци на CAD/CAM технологията:

- Трудно се дигитализират субгингивалните полета при силно разрушени зъби. В тези случаи се изискват конвенционални процедури за ретракция на венците (Christensen, 2001;Galhano, 2012).
- Използването на монохроматични блокове прави цвета на възстановяването неестествен, въпреки че полихроматични блокове вече са налични и са специално наслоени за симулиране на естествения вид на емайла и дентина(Christensen, 2001; Giordano, 2006).
- Оборудването все още е много скъпо (Christensen 2001; Galhano, 2012).

Материали за CAD/CAM технологията използвани за изработването на екстракоронарни шини.

В стоматологичната литература е описан метод за изработване на екстракоронарни шини по CAD/CAM технологията, при които се използват блокове от титанова сплав, полимерни материали или керамика на основата на циркониев диоксид (Arutyunov, 2012; Arutyunov, 2013; Nikuradze, 2013; Parhamovich, 2018).

Опитът с адхезивно циментираните шиниращи конструкции предлага избягване на твърди материали. (Strassler, 1995; Strassler, 2001). Основният клиничен неуспех при използването на ригидни материали и възможните усложнения е свързан с високата твърдост, която прехвърля целия напречен и усукващ стрес, генериран от мобилните зъби към циментиращия слой (Karbhari, 2007)Гъвкавите композитни материали демонстрират най-благоприятното пренасяне на напрежението в комплекса зъб-възстановителен материал (Strassler, 1995).

Предизвикателство пред разработването на нови индиректни възстановителни материали е получаването на баланс между машинна обработка и икономическа ефективност на композитния материал, като същевременно се получават подобни или по-добри механични свойства от тези на керамиката. Устойчивостта на счупване става от първостепенно значение в ситуация на повишен механичен стрес (Ferracane,2011).

CAD/CAM стоматологията разшири спектъра на наличните стоматологични материали с добавянето на TRINIA към търговския пазар. С тази система могат да се изработят леки, трайни и еластични конструкции, с висока якост на огъване и натиск и биосъвместимост (Strassler, 2001). Неговите потенциални приложения включват задни и предни корони и мостове, подструктури и телескопични възстановявания (Ilie, 2009).

Trinia е описан като армиран композит с разнопосочно ориентирани стъклени влакна, произведен за CAD/CAM приложения. Якостта на огъване от 393 MPa на Trinia разширява приложението й в дисталните участъци на устата, където адекватното шиниране от пародонтална точка носи рискове

Въпреки че липсват клинични доказателства, твърдите механични свойства на Trinia на Shofu са достатъчни за широко приложение в CAD/CAM в денталната практика и предлагат възможност за преодоляване на несъответствието между механичните свойства на керамиката за машинна обработка и композитите.

Необходими са изследвания и разработки, включително дългосрочни клинични проучвания, за да се определи приложимостта, дълготрайността и лечебните резултати на тези системи при шинирането на зъби с увреден пародонт и възстановяване на функцията и естетиката на пациентите.

Библиография:

1. Arytyunov, SD, NA. Borisov, TF. Kosioreva. Treatment of periodontal disease with the use of modern materials based on Ribbon polyethylene fibers. Problems of neurostomatology and dentistry. – 1997:69-71. (Russian)
2. Arutyunov S.D., O.O. Yanushevich, C.B. Apresyan, A.N. Petrov, K.V. Pleskanovskaya, M.P. Pimenova, A.N. Nikuradze. The method of splinting teeth / Patent for the acquisition of L 2464952 dated 10.27.2012, Bull. No. 30.-6 (Russian)
3. Arutyunov S.D., O.O. Yanushevich, C.B. Apresyan, A. N. Petrov, I. V. Pleskanovskaya ,M.P. Pimenova, A.N. Nikuradze. Milled Dental Tire / Patent for Invention L 2477098 of 2013, Bull. No. 7.-6 p. (Russian)
4. Barzilay I. Splinting teeth – A review of methodology and clinical case reports. J Can Dent Assoc 2000;66:440-3.
5. Christensen GJ. Computerized restorative dentistry: State of the art. J Am Dent Assoc. 2001;132(9):1301-1303.
6. Duret F, J.D. Preston. CAD/CAM imaging in dentistry. Curr Opin Dent. 1991;1(2):150-154.
7. Fasbinder DJ. Computerized technology for restorative dentistry. Am J Dent. 2013;26(3):115-120.
8. Ferracane JL. Resin composite - State of the art. Dent Mater 2011;27:29–38.
9. Galhano GAP, Pellizzer EP, Mazaro JVQ. Optical impression systems for CAD-CAM restorations. J Craniofac Surg. 2012;23(6):572-579.

10. Giordano R. Materials for chairside CAD/CAM-produced restorations. J Am Dent Assoc. 2006;137(9):14-21
11. Ilie N, R. Hickel. Investigations on mechanical behaviour of dental composites. Clin Oral Investig 2009;13:427–38
12. Karbhari, V.M., H. Strassler. Effect of fiber architecture on flexural characteristics and fracture of fiber-reinforced dental composites. Dent. Mater, 2007; 23:960-996
13. Miyazaki T, Y. Hotta, J. Kunii, S. Kuriyama, Y. Tamaki. A review of dental CAD/CAM: Current status and future perspectives from 20 years of experience. Dent Mater J. 2009;28(1):44-56.
14. Miyazaki T, Y. Hotta. CAD/CAM systems available for the fabrication of crown and bridge restorations. *Aust Dent J*. 2011;56(1):97-106.
15. Mörmann WH, M. Brandestini, F. Lutz, F. Barbakow. Chairside computer-aided direct ceramic inlays. Quintessence Int. 1989;20(5):329-339.
16. Mörmann WH. The evolution of the CEREC system. J Am Dent Assoc. 2006;137(9):7-13.
17. Nikuradze A.N. A new technology for stabilizing movable teeth with milled tires using CAD / CAM systems. Dentistry. 2013; No. 5: 83-84.(Russian)
18. Strassler, H.E., J. LoPresti, W. Scherer, D. Rudo. Clinical evaluation of a woven polyethylene ribbon used for splinting. Esthet. Dent. Update, 1995; 6:79-84.
19. Strassler, H.E., C. Brown. Periodontal splinting with a thin high-modulus polyethylene ribbon. Compend. Contin. Educ. Dent, 2001; 22:696-708
20. Strassler, H.E., Serio, F.G., 1997. Stabilization of the natural dentition in periodontal cases using adhesive restorative materials. Periodontal Insights. 4:4-10.
21. Parkhamovich S.N., S.A.Naumovich, F.G.Drik. Orthopedic rehabilitation methods for patients with periodontal diseases. Biomechanical fundamentals of splinting teeth. Monograph - Minsk, BSMU, 2018 .-- 174 p. (Russian)
22. Trost L, Stines S, Burt L. Making informed decisions about incorporating a CAD/CAM system into dental practice. J Am Dent Assoc. 2006;137(9):32-36.
23. von Arx T. Splinting of traumatized teeth with focus on adhesive techniques. J Calif Dent Assoc 2005;33:409-14.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

РОЛЯ НА ФУРКАЦИОННИТЕ ЗОНИ В ЕТИОЛОГИЯТА НА ПАРОДОНТАЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ. ВЪВЛИЧАНЕ НА ФУРКАЦИОННИТЕ ЗОНИ – МЕТОДИ НА ДИАГНОСТИКА

Благовеста Янева, Яна Дерменджиева, Михаил Танев
Катедра Пародонтология и ЗОЛ, ФДМ, МУ-Пловдив

ROLE OF FURCATION AREAS IN THE ETIOLOGY OF PERIODONTAL DISEASES. INVOLVEMENT OF FURCATION AREAS – METHODS OF DIAGNOSTICS

Blagovesta Yaneva, Yana Dermendzhieva, Mihail Tanev
Department of periodontology and oral diseases, FDM, MU-Plovdiv

Abstract

Periodontal diseases are some of the most common diseases in oral cavity. Tooth anatomy is considered to be of a significant importance for the initiation and progression of the periodontitis. Furcation areas are some of the most important local factors for biofilm accumulation. They possess specific characteristics like trunk length, size of the entrance, presence of enamel pearls, features of the furcation roof, anatomy of the roots. All these characteristics must be known to diagnose correct the furcation involvement in periodontal diseases. The article considers furcation zone anatomy and its diagnosis.

Key words: periodontitis, furcation, trunk length, furcation diagnosis

Пародонталните заболявания са широко разпространена бактериална инфекция, засягаща около 50 % от населението на САЩ (Eke P.I., 2015), 70% от населението на Германия (Holtfreter B., 2010) и около 50 % от хората в България (Yolov T., 2002). Пародонтопатогенните микроорганизми се считат за първичен етиологичен фактор в развитието на тези заболявания (Lang N.P., 2014). Те съществуват в строго организиран бактериален биофилм, който се задържа и предпазва от супрагингивални неравности като струпване във фронта, зъбен камък, обтурации и др. Като защитна реакция към този биофилм организмът отговаря с гингивално възпаление – гингивит.

Когато бактериите мигрират субгингивално се променят факторите на средата и се благоприятства развитието на анаеробни, Грам отрицателни, подвижни форми, чието задържане се подпомага от неравности по кореновата анатомия, субгингивални ръбове на обтурации и др. При нарушение на баланса между микроорганизмите и защитните сили на организма се получава деструкция на пародонталния комплекс. Тази промяна може да се

дължи на влиянието на т.нар. „локални фактори“. Тези фактори могат да бъдат аномалии в кореновата анатомия или ятрогенни фактори.

Моларите, особено горните, са зъбите, които най-често се загубват вследствие на пародонтално заболяване. Анатомията на фуркациите благоприятства задържането на бактериални депозити и затруднява личната и клиничната орална хигиена. Зъби, които са загубили своя атачмънт до нивото на фуркацията, се счита, че имат въвличане на фуркацията в патологичния процес. Тя варира в хоризонтално и вертикално отношение като резултат от наличието на емайлови перли, дължината на ствола на корена, размерите на входа на фуркацията, кореновата анатомия и вариации в анатомията на „покрива“ на фуркацията.

Дължина на трункуса на корена

Дължината на трункуса на корена включва разстоянието между емайло циментовата връзка и входа на фуркацията. През 1998 година Hou класифицира дължината на трункуса спрямо дължината на целия корен в три класа (Hou G.L., 1998):

А – най-късият клас, при който трункусът е 1/3 или по-малко от цервикалната зона на корена;

В – трункусът е ½ от дължината на целия корен;

С – входът на фуркацията е в апикалните две трети на корена.

Тази система дава възможност за по-реална прогноза на многокореновите зъби. Например малка хоризонтална резорбция би довела до експониране на тип А фуркация, докато I-ва степен въвличане на фуркацията при тип С би имала много лоша прогноза, предвид факта че по-малко от 1/3 от корена ще бъде в костта.

Спрямо същия автор разпространението на различните типове фуркации е както следва: тип В – 47%, тип А – 41% при първите максиларни молари и тип А – 83% при първите мандибуларни молари. Съгласно други автори, изследвали дължината на трункуса, се откриват подобни резултати като е установено, че максиларните първи молари имат дължина на трункуса около 3,6-4,8 мм, докато мандибуларните първи молари – 2,4-3,3 мм.

Размер на входа на фуркацията

Размерът на входа на фуркацията също е изключително важен за успеха на пародонталното лечение. Bower и кол. (Bower R.C., 1979) докладват, че по-голямата част от входовете на фуркациите са по-малки от 1,0 мм и дори 0,75 мм, което е по-малко от широчината на стандартна Gracey кюрета. Това допълнително затруднява лечението на фуркациите, дори и по хирургичен път.

Гребени в бифуркациите

При обстойни изследвания на фуркациите на екстрахирани молари е установено, че на „покрива“ на фуркациите има множество гребени и вдлъбнатини, които допълнително затрудняват терапията. Тези гребени вървят от единия корен към другия, като в някои случаи продължават апикално по корените. Междинните гребени, които се разполагат между медиалния дисталния корен, са изградени предимно от цимент, докато тези, които се разполагат между букални и лингвални корени, са изградени от дентин и надлежащ цимент.

Тези гребени отново се асоциират със загуба на атачмънт в зоната на фуркациите (Hou G.L., 1997).

Коренови вдлъбнатини

Вдлъбнатини по корените при покрива, коронарно и апикално от фуркациите, могат да се наблюдават при всички многокоренови зъби. Често те са трудни за диагностициране и неминуемо водят до прогресия на загубата на атачмънт чрез задържане на бактериална плака.

Цервикални емайлови проекции

Ектопични депозити от емайл апикално от нормалната емайлово циментова връзка, които имат заострена форма и излизат срещу или в зоната на фуркацията, се означават като цервикални емайлови проекции. Съединителната тъкан не може да се пикрепя към тях и следователно те се считат за един от етиологичните фактори на дефектите във фуркациите. Masters и Hoskins класифицират емайловите проекции през 1964 година в три степени (Matthews D.C., 2004):

I – къса, но разграничима промяна в контура на емайлоциментовата връзка, насочена към входа на фуркацията;

II – цервикална емайлова проекция, насочена към фуркацията, но недостигаща до нея;

III – цервикална емайлова проекция, която достига входа на фуркацията.

Емайловите перли са много по-рядко разпространени в сравнение с цервикалните емайлови проекции, но също имат отношение към етиологията на въвличането на фуркациите.

Максиларни премолари

При 62% от първите максиларни молари се открива вдлъбнатина в зоната на фуркацията на палатиналната част на букалния корен. Средната ширина на фуркацията е 0,71 мм, което отново е по-малко от ширината на нова Gracey кюрета. Вдлъбнатини се откриват и по проксималните повърхности като мезиалната вдлъбнатина е по-дълбока от дисталната. Тези характеристики са предпоставка за по-голяма загуба на атачмънт в сравнение със зъбите, при които няма вдлъбнатини.

Диагностика на фуркационните зони

Изследването на фуркационната зона се осъществява чрез „хоризонтално“ сондиране и с помощта на специфични пародонтални сонди – сонди на Naber. Тази сонда има извит работен край, който е тъп и не може да нарани меките тъкани. При някои сонди, работният край е маркиран на всеки 3 мм. Дълбочината на проникване на сондата в зоната на фуркацията определя въвличането на фуркацията в патологичния процес.

През 1958 година Glickman (Glickman I., 1958) предлага следната класификация на въвличане на фуркационната зона в патологичния процес:

I – при изследване със сонда за фуркация се опипва входа на фуркацията, но не се навлиза в нея;

II – частично се навлиза във фуркацията до 1/3 от ширината на зъба, но не се преминава от другия край;

III – при мандибуларни молари се преминава напълно между двата корена, а при максиларни сондата се спира в палатиналния корен;

IV – същите характеристики като при клас III, но фуркацията се вижда поради рецесия на гингивата.

По късно през 1975 година Hamp и кол. (Hamp S.E., 1975) предлагат класифицирането на въвличането на фуркациите във възпалителния процес в три класа:

I – начална лезия до 1/3 от ширината на зъба при хоризонтално навлизане във фуркацията;

II – навлизане над 1/3 , но невъзможност за преминаване от другата страна на зъба, "cul-de-sac";

III – цялостно въвличане на фуркацията, дефект „от-до", „Through-and-through".

По новите класификации на засягането на фуркациите във възпалителния процес при пародонтални заболявания разглеждат това засягане и във вертикално отношение. Tarnow и Fletcher (Tarnow D., 1984) предлагат подкласове на класификацията на Hamp, както следва: A – вертикална дълбочина от 1 до 3 мм, измерена от „покрива на фуркацията" до апикалното й положение, B – между 4 и 6 мм и C – над 7 мм. В най-новата класификация на Hou G.L. и кол. разделя засягането на фуркациите в подкласове спрямо дължината на трункуса.

Освен чрез клинично сондиране и определяне на въвличането на фуркацията по различните класификационни схеми, може да се направи и рентгенографско изследване на многокореновите зъби. Рентгеновата диагностика е по-лесна при долните молари, отколкото при горните. Наличието на триъгълна рентгенографска сянка между корените може да бъде индикатор за наличие на II или III клас засягане на фуркацията. Но липсата на такава сянка не винаги означава липса на костен дефект в зоната на фуркацията. Най-точни се считат рентгенографиите направени по паралелна техника или в захапка. В допълнение би могло да се използва конусно лъчев компютърен томограф (CBCT), но само в случаите, при които конвенционалните радиографски методи не могат да позволят точна диагностика (Haas L.F., 2018). CBCT може да подобри диагностичната точност, особено при максиларни молари, но трябва внимателно да се преценят облъчването и високата стойност преди провеждането на това изследване (Walter C., 2016).

В заключение може да се каже, че „хоризонталното" сондиране е основен диагностичен метод за определяне на въвличането на фуркацията във възпалителния процес на пародонта. Рентгенографските изследвания могат да подпомогнат, но не могат да заместят клиничното изследване, при поставянето на коректна диагноза. Комбинирането на клиничното и параклиничното изследване дава най-ясна представа за настъпилите деструктивни изменения в зоната на фуркацията.

Диагнозата за засягане на фуркацията може да се базира не само на хоризонталното разпространение на загубата на атачмънт, но и на други фактори като зъбна и коренова анатомия, анатомични и топографски взаимоотношения между корените, морфология на костната деструкция, както и запазената част от пародонталния апарат. Точната диагноза изисква комбинация от пародонтално сондиране, периапикални рентгенографии, в някои

случаи и сондиране на костта под локална анестезия, въпреки че в някои случаи точната диагноза не може да бъде поставена, докато не се разкрие фуркацията по хирургичен път.

1. Bower RC. Furcation morphology relative to periodontal treatment. Furcation entrance architecture. J Periodontol. 1979;50(1):23-7.
2. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. J Periodontol. 2015;86(5):611-22.
3. Glickman I. Clinical periodontology. 2nd edn. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1958: 694–696
4. Haas LF, Zimmermann GS, De Luca Canto G, Flores-Mir C, Corrêa M. Precision of cone beam CT to assess periodontal bone defects: a systematic review and meta-analysis. Dentomaxillofac Radiol. 2018;47(2):20170084.
5. Holtfreter B, Kocher T, Hoffmann T, Desvarieux M, Micheelis W. Prevalence of periodontal disease and treatment demands based on a German dental survey (DMS IV). J Clin Periodontol. 2010;37(3):211-9.
6. Hou GL, Chen YM, Tsai CC, Weisgold AS. A new classification of molar furcation involvement based on the root trunk and horizontal and vertical bone loss. Int J Periodontics Restorative Dent. 1998;18(3):257-65.
7. Hou GL, Tsai CC. Cervical enamel projection and intermediate bifurcational ridge correlated with molar furcation involvements. J Periodontol. 1997;68(7):687-93.
8. Lang NP. Commentary: bacteria play a critical role in the etiology of periodontal disease. J Periodontol. 2014;85(2):211-3.
9. Matthews DC, Tabesh M. Detection of localized tooth-related factors that predispose to periodontal infections. Periodontol 2000. 2004;34:136-50.
10. Tarnow D, Fletcher P. Classification of the vertical component of furcation involvement. J Periodontol. 1984;55(5):283-4.
11. Walter C, Schmidt JC, Dula K, Sculean A. Cone beam computed tomography (CBCT) for diagnosis and treatment planning in periodontology: A systematic review. Quintessence Int. 2016;47(1):25-37.
12. Yolov T. Periodontal condition and treatment needs (CPITN) in the Bulgarian population aged over 60 years. Int Dent J. 2002;52(4):255-60.

Автор за кореспонденция:
Благовеста Янева
blagovesta.yaneva@mu-plovdiv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

РОЛЯ НА ФУРКАЦИОННИТЕ ЗОНИ В ЕТИОЛОГИЯТА НА ПАРОДОНТАЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ. ВЪВЛИЧАНЕ НА ФУРКАЦИОННИТЕ ЗОНИ – ЛЕЧЕБНИ ПОДХОДИ (НЕХИРУРГИЧНИ И ХИРУРГИЧНИ)

Благовеста Янева, Яна Дерменджиева, Михаил Танев
Катедра Пародонтология и ЗОЛ, Факултет по дентална медицина, Медицински Университет – Пловдив

ROLE OF FURCATION ZONES IN THE ETIOLOGY OF PERIODONTAL DISEASES. INVOLVEMENT OF FURCATION ZONES – TREATMENT OPTIONS (NONSURGICAL AND SURGICAL)

Blagovesta Yaneva, Yana Dermendzhieva
Department of Periodontology and Oral Diseases, Faculty of Dental Medicine, Medical University -Plovdiv

Abstract

Periodontal diseases are some of the most common diseases in the oral cavity. Furcation areas and the complexity of their anatomy are important local factor for periodontitis progression when they are involved in the periodontal disease. The treatment of furcation area is very challenging therapy for dentist. The article consider nonsurgical and surgical treatment options of periodontally involved furcation areas and its indications.

Key words: furcation area, treatment, nonsugical treatment, surgical treatment

Изследванията сочат, че многокореновите зъби имат приемлива дългосрочна функционална преживяемост, което показва, че въвличането на фуркацията във възпалителния процес не е per se причина за поставянето на въпросителна или безнадеждна прогноза на тези зъби. Все пак при нелекувани пародонтални заболявания моларите са с най-висок риск от загуба. Въвличането на фуркациите създава ниши, които зависят от степента на деструкция и невъзможността за достъп до лична и професионална орална хигиена.

Целите на лечението на засегнатите от пародонтално заболяване фуркационни зони са улесняване на елиминирането на субгингивалния биофилм и зъбен камък и установяване на анатомия, която улеснява личната орална хигиена и предотвратява от последваща загуба на атачмънт (Sanz, 2015).

Най-общо лечебните подходи могат да бъдат разделени на две големи групи – нехирургични и хирургични:

Нехирургични лечебни подходи

Нехирургичната терапия включва комбинация от инструкция за орална хигиена и почистване и заглаждане на кореновите повърхности. Колкото в по-ранен стадий и степен на въвличане на фуркацията се започне лечението, толкова по-голям е шансът за преживяемост на зъба. За нуждите на личната орална хигиена най-важен е достъпът до фуркацията. Именно това е и целта при част от хирургичните методи на лечение – осъществяване на достъп за лична хигиена до фуркацията. Личната орална хигиена на фуркационната област се осъществява с допълнителни орално-хигиенни средства като интердентални четки, клечки, дентален иригатор.

Нехирургичното лечение се осъщестява чрез ръчно и ултразвуково инструментиране. Анатомията на фуркационната зона е от голямо значение за лечението ѝ. Входът на повечето фуркации е по-малък отколкото размерите на стандартна нова Gracey кюрета, но съществуват ултразвукови накрайници, които лесно могат да навлязат във входа на фуркацията. Изследване на Leon и Vogel показва, че при въвличане на фуркацията клас I, ръчното и ултразвуковото инструментиране имат сходни резултати (Leon et Vogel, 1987). В сравнение с това при клас II и III ултразвуковите инструменти осигуряват значително по-добри резултати. Днес фирмите производителки създават разнообразни ултразвукови накрайници, предназначени за по-добър достъп и инструментиране на фуркационните зони.

Въпреки че някои автори докладват по-голяма ефективност на почистването и заглаждането на кореновите повърхности в комбинация с ламбо, няма значителна разлика между хирургичното и нехирургично лечение на фуркационните зони. Дори затвореното почистване и заглаждане на кореновите повърхности показва по-добро запазване на наличния атачмънт и води до повече костна реминерализация въпреки по-малката редукция на дълбочината на джоба.

Допълнителното приложение на локална антибактериална терапия към механичното субгингивално инструментиране не води до по-добър резултат от лечението. Изпитани са допълнително приложение на 1% гел метронидазол, иригации с тертрациклин и приложение на тетрациклинови фибри, но всички те са показали краткосрочно намаление на кървенето при сондиране. Именно затова въвеждането на допълнителна локална антибактериална терапия не е утвърдена в протокола на лечение на фуркационните дефекти (Tonetti M.S., 1998).

Хирургични подходи

Костна резекция

Остеопластиката и остектомията са хирургични подходи, използвани да направят зоната на фуркацията подходяща за по-добро почистване. В по-напреднали случаи те се използват за трансформирането на фуркации клас II и III във фуркация клас IV, където има възможност за по-добро почистване със средствата на личната орална хигиена. Днес те се

използват все по-малко, но са добър избор при пациенти, при които зъбът не може да бъде екстрахиран и не отговаря на нехирургичното лечение.

Тунелна препарация

Процедурата представлява създаването на клас III или IV фуркация, която е достъпна за лична орална хигиена. При тази процедура костта се оформя така, че да осигури скалопирана морфология и апикално позициониране на меките тъкани като се цели осигуряване на достъп до фуркацията за правилна лична орална хигиена. Недостатъкът от тази процедура е възможността за образуване на кариес по цимента на корена на зъба (DeSanctis M., 2000).

Коренова сепарация и резекция

През 1989 Световна среща по пародонтология дефинира кореновата резекция като „процедура, която трябва да остане част от пародонталното въоръжение за решение на специфични проблеми, които не могат да бъдат разрешени чрез други терапевтични модалности и когато зъбът е стратегически важен за общия план на лечение“.

Индикациите за корено резекция могат да бъдат в разделени в три големи групи:

I. Пародонтални индикации

- значителна загуба на кост, засягаща един или повече корени
- клас II и III засягане на фуркацията
- значителна рецесия или дехисценция на корена

II. Ендодонтски или консервативни индикации

- Невъзможност за успешно лечение или запълване на коренов канал
- Фрактура или перфорация на корена
- Значителна резорбция на корена
- Кариес на корена

III. Протетични индикации

- Значително кореново изпъкване, неадекватно за изработване на правилна амбразура
- Фрактура на трункуса или кариес с инвазия в биологичната ширина

Контраиндикации за коренова резекция:

I. Общи контраиндикации за пародонтална хирургия

- системни фактори
- лоша орална хигиена

II. Фактори, свързани с локалната анатомия

- Слети корени
- Неблагоприятна тъканна архитектура

III. Ендодонтски фактори

- Невъзможност за ендодонтско лечение на оставащия корен
- Преинструментиране на оставащия корен
- Значително задълбочаване на пода на пулпната камера

IV. Възстановителни фактори

- Вътрешна коренова резорбция
- Наличие на циментиран щифт в оставащия корен

V. Стратегически решения

- решение за съседните зъби, подлежащи на протетично лечение
- решение за снемаеми протези
- решение за имплантати (DeSanctis M., 2000).

Пародонталните индикации за коренова сепарация или резекция се основават на диагнозата за въвличане на фуркацията – хоризонталната и вертикалната компонента. Но преди да се пристъпи към тази манипулация трябва да бъдат оценени редица фактори оказващи влияние както върху хирургичната интервенция, така и върху поддържащата терапия и не на последно място цената. Тук се включват: сложната анатомия на фуркационната зона, задълбочена оценка на ендодонтското и бъдещето протетично възстановяване.

Три дентални дисциплини се включват в резективната процедура. Това са ендодонтската, хирургичната и възстановителната. През 1995 Carnevalle предлага 8-стъпкова процедура, която включва преоперативната ендодонтия, премахването и/или сепарацията на корена, препариране и временни конструкции. След последваща костна хирургия за постигане на позитивна костна архитектура след първоначалното заздравяване и преоформяне на зъбните тъкани отново се преминава към препариране за зъбите, временни и постоянни конструкции (Carnevale G., 1995).

Алтернативата на кореновата резекция е направляваната тъканна регенерация. Изследвани са разнообразни регенеративни процедури за редуциране на дълбочината на фуркацията. Използвани са бариерни мембрани самостоятелно (направлявана тъканна регенерация - GTR), комбинирана терапия (GTR и костозаместител), емайлови матриксни деривати (EMD), EMD и костозаместител (Sanz, 2015).

И при регенеративните процедури, както и при резективните, анатомията на фуркационната област оказва голямо влияние върху изхода от лечението. Установено е, че колкото по-широк е отвора на фуркацията, толкова по-лоши са

резултатите от лечението. Също така при дълбоки клас II фуркационни лезии, които са повече от 5 мм, не може да се очаква пълна регенерация. Дългият трункус на корена също се асоциира с по-малка печалба на хоризонтален клиничен атачмънт. Ако форниксът на фуркацията е разположен апикално от апроксималния интердентален септум (дефект с форма на ключалка), може да се очаква по-голяма печалба на атачмънт, тъй като може да се постигне покритие и стабилизиране на мембраната с коронарно позиционирано ламбо. За сравнение при случаите, при които форниксът е коронарно спрямо интерденталната кост, но може да се очаква регенерация чрез бариерни мембрани.

Комбинирането на бариерни мембрани и костозаместител може да подобри запълването на клас II фуркационни дефекти. Тази комбинирана терапия дава по-добри резултати в сравнение с стандартното открито почистване на фуркационния дефект. Но при клас III фуркационни дефекти няма доказателства за ефективност на регенеративната терапия.

Проведени са изследвания на емайлови матриксни деривати (EMD) при регенеративната терапия на клас II фуркационни дефекти, но техният брой е лимтиран и не може да се направи извод за самостоятелното използване на тези материали. Предимствата при използването им са намалената постоперативна болка и оток, които могат да бъдат обяснени с антибактериалния (Sclulean A., 2001) и антиинфламаторния потенциал (Myhre A.E., 2006), които тези препарати притежават. Изследванията показват, че комбинацията от EMD и GTR могат да доведат до затварянето на клас II до клас I фуркационен дефект или до пълно възстановяване в по-голяма степен в сравнение със самостоятелното провеждане на GTR (Jepsen S., 2004). Използването на EMD в комбинация с костозаместител също води до добри резултати и затваряне на фуркационните дефекти от клас II до клас I. В някои случаи може да се наблюдава и пълно затваряне на фуркационната лезия (Aimetti M., 2007).

Регенеративната терапия води до по-добри резултати в сравнение със самостоятелното открито почистване на фуркационните дефекти. Въпреки това пълното затваряне на фуркацията е непредвидимо. При клас III фуркационни лезии регенеративните процедури не водят до подобряване на резултатите и не би следвало да се използват като клиничен протокол. При избора на регенеративна терапия за лечение на фуркационни лезии трябва да се направи внимателна оценка на размера на дефекта, наличието на интерпроксимална кост над или на нивото на форникса на фуркацията, биотипа на гингивата и наличието на достатъчно кератинизирала гингива, както и на външните фактори като лична орална хигиена и тютюнопушене.

Най-общо индикациите за различни лечебни подходи при въвличане на фуркациите могат да бъдат подредени по следния начин (DeSanctis M., 2000):

Процедура	Хоризонтална загуба на атачмънт във фуркацията	Вертикална загуба на атачмънт във фуркацията	Дивергенция на корените	Дължина на трункуса	Позиция на фуркацията спрямо височината на интерпроксималния алвеоларен гребен	Зъбна челюст
Почистване и заглаждане на кореновата повърхност	Клас I (или по-малко)	Минимална	Незначителна	Умерена	Незначителна	Няма значение
Направлявана тъканна регенерация	Клас II или по-малко (по-малко от 4 мм)	Средна	Лека до умерена	Дълга (>4мм)	Висока интерпроксимална кост	Мандибула, букално
Коренова резекция или сепарация	Клас II или III	Средна	Добре изразена	Къса до умерена	Нивата на фуркацията и интерпроксималната кост са подобни	Максила (мандибула)
Тунелно препариране	Клас III	Средна	Добре изразена	Къса	Нивата на фуркацията и интерпроксималната кост са подобни	мандибула

Въвличането на фуркационните зони в пародонталното заболяване при напредване на възпалителния процес представляват предизвикателство за пародонтолога, включващо много аспекти. Необходими са отлични познания на анатомията на тази област, както и на терапевтичните модалности за справяне с фуркационните дефкти.

Библиография:

1. Aimetti M, Romano F, Pigella E, Piemontese M. Clinical evaluation of the effectiveness of enamel matrix proteins and autologous bone graft in the treatment of mandibular Class II furcation defects: a series of 11 patients. Int J Periodontics Restorative Dent. 2007;27(5):441-7.
2. Basaraba N. Root amputation and tooth hemisection. Dent Clin North Am. 1969;13(1):121-32.
3. Carnevale G, Pontoriero R, Hürzeler MB. Management of furcation involvement. Periodontol 2000. 1995;9:69-89.
4. DeSanctis M, Murphy KG. The role of resective periodontal surgery in the treatment of furcation defects. Periodontol 2000. 2000;22:154-68.

5. Hamp SE, Nyman S, Lindhe J. Periodontal treatment of multirooted teeth. Results after 5 years. J Clin Periodontol. 1975;2(3):126-35.
6. Jepsen S, Heinz B, Jepsen K, Arjomand M, Hoffmann T, Richter S, et al. A randomized clinical trial comparing enamel matrix derivative and membrane treatment of buccal Class II furcation involvement in mandibular molars. Part I: Study design and results for primary outcomes. J Periodontol. 2004;75(8):1150-60.
7. Leon LE, Vogel RI. A comparison of the effectiveness of hand scaling and ultrasonic debridement in furcations as evaluated by differential dark-field microscopy. J Periodontol. 1987;58(2):86-94.
8. Myhre AE, Lyngstadaas SP, Dahle MK, Stuestøl JF, Foster SJ, Thiemermann C, et al. Anti-inflammatory properties of enamel matrix derivative in human blood. J Periodontal Res. 2006;41(3):208-13.
9. Sanz M, Jepsen K, Eickholz P, Jepsen S. Clinical concepts for regenerative therapy in furcations. Periodontol 2000. 2015;68(1):308-32.
10. Sculean A, Auschill TM, Donos N, Brecx M, Arweiler NB. Effect of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) on ex vivo dental plaque vitality. J Clin Periodontol. 2001;28(11):1074-8.
11. Tonetti MS, Cortellini P, Carnevale G, Cattabriga M, de Sanctis M, Pini Prato GP. A controlled multicenter study of adjunctive use of tetracycline periodontal fibers in mandibular class II furcations with persistent bleeding. J Clin Periodontol. 1998;25(9):728-36.

Автор за кореспонденция:
Благовеста Янева
blagovesta.yaneva@mu-plovdiv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

АНТИМОКРОБНА АКТИВНОСТ НА ПРОБИОТИЧНИ ЩАМОВЕ СПРЯМО ПАРОДОНТОПАТОГЕНИ – ПИЛОТНО КЛИНИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Благовеста Янева*, Яна Дерменджиева*, Илиян Добрев, Михаела Михайлова***, Цветелина Юнгарева***, Золтан Уршев*****

***Катедра „Пародонтология и ЗОЛ“, ФДМ, МУ – Пловдив**
****Катедра „Микробилогия”,**
Университет по хранителни технологии-Пловдив
*****Лаборатория „Съхранение и охарактеризиране на култури”**
и „ДНК анализ“, Ел Би Булгарикум“ЕАД

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF PROBIOTIC STRAINS AGAINST PERIODONTAL PATHOGENS – PILOT CLINICAL EXAMINATION

Blagovesta Yaneva, Yana Dermendzhieva, Iliyan Dobrev, Mihaela Mihailova, Cvetelina Yungareva, Zoltan Urshev

Department of periodontology and oral diseases, FDM, MU-Plovdiv
Department of microbiology, UFT – Plovdiv
Laboratory “Strain storage and characterization”and “DNA analysis”,
LB Bulgaricum EAD

Abstract

The aim of the present study was to examine the antibacterial effectiveness of probiotic strains against periodontal bacteria in clinical conditions. Material and methods. 8 patients with periodontitis were included in the study. They took probiotics (L. bulgaricus LBB.B1054, S. thermophilus 187/4, BioGaia Prodentis) twice daily for one month after instrumentation. Microbial samples for PCR analysis of 9 periodontal pathogens were taken before and 1 month after periodontal instrumentation. The bacteria from the green complex significantly exceed the relative increase in the total amount of bacteria, which indicates a change in the internal distribution of the strains in the sample. Patients taking probiotics demonstrate significant decrease in P. gingivalis and T. forsythia). More studies are needed to prove these results.

Keywords: probiotics, periodontitis, bacteria, periodontal pathogens, lactobacillus

Положителната роля на определени бактерии върху човешкия организъм е изследвана още в началото на 20 век от Нобеловия лауреат Е. Мечников, който предлага теорията, че видове като L. bulgaricus, продуциращи млечна киселина, са способни да заместят патологичната чревна флора (Teughels et al., 2008) . Тези първи изследвания на пробиотичната активност обаче съвпадат с разцвета на антибиотичното лечение през средата на 20 век и остават на заден план. С годините развитието на антибиотична резистентност и страничните ефекти на тази терапия довеждат до връщането към т. нар. преантибиотични "тъмни години". Имайки предвид функционалното сходство на биофилмите в гастроинтестиналния тракт, срещу които пробиотиците са най-изследвани (Jonkers et al., 2007), и биофилма в устната кухина, логично пробиотиците биха могли да се приложат и в лечението на дентални заболявания.

Целта на настоящето пилотно изследване е проучване на антибактериалната ефективност на пробиотични щамове спрямо пародонтопатогенни микроорганизми.

Материал и методи

В изследването са включени 8 пациента (4 мъже и 4 жени) на възраст над 26 г. с диагноза умерен хроничен пародонтит, на които е снет пълен пародонтален статус. На всички пациенти са проведени мотивация и инструкция за лична орална хигиена и инициална хигиенна фаза от лечението на пародонтита по метода full mouth debridement + disinfection(Quirynen et al., 2006). Инструментирането на всички зъби в рамките на 24 часа е осъществено с ултразвуков апарат (Piezon Master 400, Myon, Switzerland) и Gracey кюрети (Hu Friedy, USA). След терапията не е назначаван антибактериален разтвор за жабурене в домашни условия и пациентите са разделени на случаен принцип в 4 групи: двама пациента получават пробиотик - *L. bulgaricus* LBB.B1054: $2{,}0x10^3$ cfu/g по 4,0 g (разработен за нуждата на настоящето клинично проучване от LB Bulgaricum EAD); двама - получават *S. thermophilus* 187/4: $1{,}0x10^9$ cfu/g по 4,0 g (разработен за нуждата на настоящето клинично проучване от LB Bulgaricum EAD); двама - получават утвърден пазарен продукт – БиоГая; двама - не получават пробиотичен продукт - контролна група.Приемът на пробиотик е два пъти дневно след лична орална хигиена в продължение на 1 месец.

Проведено е микробиологично изследване чрез PCR за наличието на 9 пародонтопатогена (Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Prevotella intermedia, Treponema denticola, Peptostreptococcus micros, Fusobacterium nucleatum, Capnocytophaga gingivalis, Eubacterium nodatum), както и на общия брой патогени в джоба преди и 1 месец след лечение.

Резултати

Поради ограничения брой изследвани проби беше приет подход за оценка на процентното изменение на общото количество бактерии, както и на тези от всеки от изследваните щамове спрямо базовото измерване.

Във всички групи прави впечатление, че общият брой на микрооргазнимите не намалява значително или дори напротив – търпи леко повишение. Въпреки това има тенденция за намаляване на пародонтопатогенните микроорганизми след лечение за сметка на бактерии от зеления комплекс и други неизследвани щамове (таблици 1-4).

Таблица 1. Разпределение на бактериите преди и след лечение в контролната група.

	Контрола							
	Пациент 1				Пациент 2			
	преди		след		преди		след	
	брой	дял	брой	дял	брой	дял	брой	дял
Общ брой	$1.7*10^7$	100	$35.0*10^7$	100	$1.6*10^8$	100	$1.9*10^8$	100
Aa	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn
Pg	$5.2*10^3$	0.03	$7.7*10^3$	0.02	nn	nn	nn	nn
Td	$3.3*10^4$	0.19	$1.8*10^3$	0.00	$2.3*10^5$	0.15	$2.2*10^4$	0.01
Tf	nn	nn	$5.2*10^2$	0.00	$2.1*10^4$	0.01	$5.9*10^2$	0.00
Pi	$3.9*10^5$	2.29	$2.2*10^4$	0.04	$1.9*10^5$	0.12	$3.1*10^4$	0.02
Pm	$7.2*10^2$	0.00	$1.2*10^3$	0.00	nn	nn	nn	nn
Fn	$3.6*10^4$	0.21	nn	nn	$1.1*10^4$	0.01	nn	nn
En	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn
Cg	$3.1*10^3$	0.02	$9.6*10^2$	0.00	$5.0*10^4$	0.03	$1.5*10^4$	0.01

Ясно се наблюдава изчезване на някои видове след приема или значително намаляване на дяловете на пародонтопатогени от червения комплекс. В пробите от пациентите, приемащи L. Bulgaricus LBB.B 1054 най-видимо е редуцирането на T. forsythia, чиито дял спада от 0,23 до 0,01 при първия пациент и от 0,07 до 0,01 при втория пациент (таблица 2).

Таблица 2. Разпределение на бактериите преди и след лечение в групата, приемаща L. bulgaricus LBB.B1054

	L. bulgaricus LBB.B1054							
	Пациент 1				Пациент 2			
	преди		след		преди		след	
	брой	дял	брой	дял	брой	дял	брой	дял
Общ брой	$4.4*10^8$	100	$3.6*10^8$	100	$1.3*10^8$	100	$3.0*10^9$	100
Aa	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn
Pg	$3,6*10^4$	0,01	$1.2*10^5$	0,03	$6.2*10^4$	0.05	$7.9*10^4$	0.00
Td	nn	nn	nn	nn	$1.8*10^5$	0.14	$2.1*10^5$	0.01
Tf	$9.9*10^5$	0.23	$1.9*10^4$	0,01	$8.4*10^4$	0.07	$1.1*10^5$	0.00
Pi	$2.6*10^5$	0.06	$3.1*10^5$	0,08	$2.0*10^5$	0.16	$2.2*10^5$	0.01
Pm	$3.9*10^3$	0,00	$2.1*10^3$	0,00	$1.8*10^2$	0.00	$3.3*10^3$	0.00
Fn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn
En	$7.5*10^3$	0.00	nn	nn	nn	nn	nn	nn
Cg	$3.6*10^5$	0.08	$1.0*10^3$	0,00	$1.8*10^4$	0.01	$1.1*10^5$	0.00

При пациентите, приемащи S. Thermophilus 187/4 пък се открива значително намаление на броя и дела на P. gingivalis и отново на T. forsythia. P. gingivalis се редуцира от $6,8*10^3$ до $3,3*10^2$ при първия и от $3,9*10^5$ до $3,9*10^4$ (което е намаление в дела от 1,11 на 0,03) при втория пациент. Тези данни от клиничното проучване потвърждават

лабораторните наблюдения за изявен бактерициден ефект на този пробиотичен щам (таблица 3).

Таблица 3. Разпределение на бактериите преди и след лечение в групата, приемаща S. thermophilus 187/4

	S. thermophilus 187/4							
	Пациент 1				Пациент 2			
	преди		след		преди		след	
	брой	дял	брой	дял	брой	дял	брой	дял
Общ брой	$1.2*10^9$	100	$2.6*10^8$	100	$3.5*10^7$	100	$1.2*10^8$	100
Aa	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn
Pg	$6.8*10^3$	0,00	$3.3*10^2$	0.00	$3.9*10^5$	1.11	$3.9*10^4$	0.03
Td	nn	nn	nn	nn	$3.7*10^5$	1.04	$9.3*10^4$	0.07
Tf	$1.6*10^3$	0.00	nn	nn	$9.8*10^3$	0.03	$1.8*10^3$	0.00
Pi	nn	nn	nn	nn	$3.3*10^4$	0.09	$2.5*10^4$	0.02
Pm	$1.4*10^3$	0,00	nn	nn	nn	nn	$1.6*10^3$	0.00
Fn	$6.4*10^2$	0.00	nn	nn	nn	nn	nn	nn
En	nn	nn	nn	nn	Nn	nn	nn	nn
Cg	$2.1*10^5$	0.02	$3.5*10^4$	0.01	$2.0*10^3$	0.01	$1.2*10^4$	0.01

В групата, приемаща утвърден пазарен продукт, се отчита леко повишение на броя на P. gingivalis след прием на пробиотика при първия пациент – от $8,1*10^5$ на $1,2*10^6$, но пък значително намаляване на делът му в пробата – от 1,46 на 0,32. При втория пациент както броят, така и делът на този патоген в пробата намалява значително – от $2,2*10^5$ на $2,8*10^3$ и от 3,54 на 0,00. При останалите микроорганизми се запазва тенденцията за намалението им след приема на пробиотика, както и за увеличение на общия брой бактерии след края на лечението (таблица 4).

Таблица 8. Разпределение на бактериите преди и след лечение в групата, приемаща утвърден пазарен продукт

	Bio Gaia							
	Пациент 1				Пациент 2			
	преди		след		преди		след	
	брой	дял	брой	дял	брой	дял	брой	дял
Общ брой	$5.6*10^7$	100	$3.8*10^8$	100	$6.2*10^6$	100	$9.4*10^7$	100
Aa	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn
Pg	$8.1*10^5$	1.46	$1.2*10^6$	0.32	$2.2*10^5$	3.54	$2.8*10^3$	0.00
Td	$2.5*10^5$	0.45	$1.3*10^5$	0.03	$9.6*10^4$	1.53	nn	nn
Tf	$1.9*10^4$	0.03	$3.3*10^5$	0.09	$9.5*10^3$	0.15	nn	nn
Pi	$1.3*10^6$	2.28	$1.4*10^6$	0.38	nn	nn	nn	nn
Pm	$2.0*10^4$	0.00	$1.6*10^3$	0.00	$1.0*10^3$	0.02	nn	nn
Fn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn	nn
En	nn	nn	nn	nn	$6.4*10^2$	0.01	nn	nn
Cg	$3.8*10^3$	0.01	$4.8*10^4$	0.01	$8.6*10^3$	0.14	$3.0*10^4$	0.03

Съвременната концепция за етиологията на пародонтита включва три основни фактора – наличие на патогенни бактерии, податлив организъм и липса на „благоприятни

бактерии“ (Haffajee AD et al, 2000). Според Socransky микроорганизмите, които се откриват в пародонталния джоб, могат да бъдат да разделени в няколко комплекса, които той кодира с различни цветове (Socransky S et al, 2005). Според тази кодировка видове като P. gingivalis, Tannerella forsythia и Treponema denticola спадат към червения комплекс, тъй като се асоциират с прогресия на пародонталното заболяване. А други видове като Capnocytophaga, E. corrodens, които по-малко се асоциират с инициацията и прогресията на пародонтита и се откриват в повишени количества при здрави индивиди, се разпределят в зелен комплекс. Обикновено нивата на патогенните бактерии, предхождащи инструментирането на пародонталните джобове, се възстановяват в рамките на няколко дни. Именно затова редица автори считат, че допълнителният прием на т.нар. „добри бактерии“ (пробиотици), води до намаляване на нивата на пародонтопатогените (Teughels et al., 2007, Nackaerts et al, 2008). В настоящето клинично изследване се наблюдава значително намаление на видовете P. gingivalis и T. forsythia в групите, приемащи пробиотичен препарат в сравнение с контролната група. Ясно личи още, че бактериите от зеления комплекс значително превишават относителното увеличение на общото количество бактерии, което е свидетелство за промяна на вътрешното преразпределение на щамовете в пробата. Този ефект би могъл да бъде асоциран с изместване на бактериите от червения комплекс от полезни бактерии вследствие на въздействието на пробиотика. Необходимо е изследването на по-голям бро хора, което да проследи тази тенденция и да докаже предимството при използването на пробиотици в лечението на пародонтита.

Изследването е финансирано от МУ- Пловдив по проект „Старт на докторски програми“ № СДП – 04/17.

Библиография

1. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. Periodontol 2000 1994;5:78-111.
2. Jonkers, D., and R. Stockbrügger. "Review Article: Probiotics in Gastrointestinal and Liver Diseases." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 26 (2007): 133-48. Print.
3. Nackaerts O, Jacobs R, Quirynen M, Rober M, Sun Y, Teughels W. Replacement therapy for periodontitis: pilot radiographic evaluation in a dog model. J Clin Periodontol. 2008;35(12):1048–1052.
4. Quirynen, M., De Soete, M., Boschmans, G., Pauwels, M., Coucke, W., Teughels, W., & Van Steenberghe, D. (2006). Benefit of “one-stage full-mouth disinfection” is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial. *Journal of clinical periodontology*, *33*(9), 639-647.
5. Socransky S, Haffajee A. Periodontal microbial ecology. Periodontol 2000 2005: 38: 135–187.
6. Teughels W, Newman MG, Coucke W, Haffajee AD, Van Der Mei HC, Haake SK, et al. Guiding periodontal pocket recolonization: a proof of concept. J Dent Res 2007;86(11):1078-82.
7. Teughels, Wim, Mark Van Essche, Isabelle Sliepen, and Marc Quirynen. "Probiotics and Oral Healthcare." *Periodontology 2000* 48.1 (2008): 111-47. Print.

Автор за кореспонденция:
Благовеста Янева
blagovesta.yaneva@mu-plovdiv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

IMPLACURE В ТЕРАПИЯТА НА ПЕРИИМПЛАНТНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Никола Стаменов*, Иван Начков*
***Катедра „Пародонтология и ЗОЛ“, ФДМ-Пловдив, МУ-Пловдив**

IMPLACURE IN THE TREATMENT OF PERIIMPLANT DISEASES

Nikola Stamenov*, Ivan Nachkov*
***Department of Periodontology and oral diseases, Faculty of dental medicine, Medical University-Plovdiv**

Abstract. Periimplantitis is responsible for the loss of bone arount implants, which can be very non-satisfactory to the patient. In the last couple of decades there have been many schemes and ways proposed for the treatment of the perimplant infection but some of the mechanical ways that are used (like curets, ultrasonic, diode lazers) can damage the surface of the implants. We are present you a new drug that can be used in the treatment protocol of periimplant infetction as adjunctive to the diiferent surgical approaches.
Keywords: periimplantitis, disease, implacure, treatment

Терминът периимплантно заболяване е сборен и описва биологичните усложнения в имплантологичната дентална медицина. Той включва периимплантатния мукозит (ПМ), периимплантита (ПИ) и отпадането на имплантатите. Докато периимплантатния мукозит представлява обратима възпалителна реакция, локализирана единствено в съседната на имплантата лигавица, то периимплантитът се дефинира като инфламаторен процес, засягащ всички тъкани около остеоинтегрирания имплантат, водещ до загуба на поддържаща алвеоларна кост [1]. Roos-Jansa°ker и кол. (2006а, б)[2] определят ПИ като възпалително състояние, при което имплантати с различна степен на костна загуба имат дълбочина на джоба при сондиране (ДДС) най-малко 4 mm, кървене при сондиране (КС) и/или гноене при сондиране. Тъй като микробната колонизация играе главна роля като етиологичен фактор [3], [4], се предполага, че отстраняването на бактериалния биофилм от имплантатната повърхност е предпоставка за лечението на периимплантатната инфекция [5], [6].

Периимплантитът е отговорен за загуба на костно прикрепяне на имплантатите, което може да причини големи щети на пациента [7]. В последните години са предложени няколко схеми за поддържане и терапевтични стратегии (в т.ч. механични, химични) [8] за лечение на периимплантатната инфекция [9], [10]. За почистване и деконтаминация на имплантатни повърхности се използват механични инструменти (кюрети, ултразвук) и от неотдавна диодни лазери. Тези средства обаче се считат за неподходящи, защото могат да увредят синтерованата титанова повърхност на имплантата.

Множеството реакции за образуване на бактериален биофилм върху имплантатната повърхност включват серия от възпалителни процеси, първоначално в меките тъкани, които впоследствие могат да прогресират и да доведат до загуба на костен атачмънт. Наличието на бактерии върху имплантатната повърхност може да доведе до възпаление на периферната лигавица и, ако не се лекува, може да се стигне до постепенно

разрушаване на поддържащата алвеоларна кост, т.е. до състояние на периимплантит [11]. Еволюцията на ПМ в ПИ е постепенно като прогресията на ПИ може да се забави. Поради това е невъзможно да се определи с голяма специфичност точно появата на ПИ и е трудно за идентифициране в първоначалната фаза. Според Zitzmann и Berglundh разпространението на ПМ и ПИ е както следва:

ПМ (положително КС) се среща при:
79% от пациентите 50% от имплантатите

ПИ (КС+ рентгенологична костна загуба) се среща при:
42% (28 до 56%) от пациентите 27% (12 до 43%) от имплантатите [12].

В началото колонизацията на титановите имплантати следва същия модел като тази на зъбите [13].

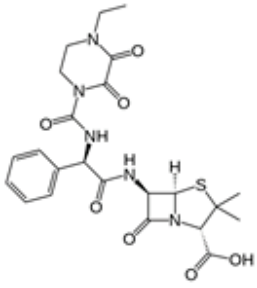
Днес има много доказателства в подкрепа на причинно-следствената връзка между микробната колонизация и патогенезата за неуспехите в имплантологията [14]. Периимплантатните дълбоки джобове от 3 до 6 месеца след поставянето на имплантата съдържат анаеробни бактерии, като Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia, Prevotella nigrescens, Porphyromonas gingivalis, Actinobacillus actinomycetemcomitans и спирохети [14]. След колонизацията бактериите генерират бактериални продукти в мястото на свързване на имплантата с надстройката. Възпалителните клетки се увеличават в околните меки тъкани, което причинява загуба на периимплантатна кост, основната причина за дългосрочни неуспехи [16]. Заболяването е свързано основно с грам-отрицателни анаеробни бактерии, включително Porphyromonas gingivalis [17], Prevotella intermedia[18], Fusobacterium nucleatum[19], както и на Aggregatibacter actinomycetemcomitans [20]. Освен това, агресивната форма е свързана с бактерията Staphylococcus aureus [21], която рано колонизира титановите повърхности [22] и е патоген при периимплантит [23]. Биофилмът при заболяването показва един по-сложен микробен състав и по-голямо разнообразие в сравнение с периодонтит [24]. Неравностите на повърхността, химичният състав, хидрофобността, повърхностният заряд и повърхностната енергия на материала не само определят степента на колонизация, но също така структурата и патогенния потенциал на биофилма[25]. В кариесологията образуването на биофилм върху зъбните повърхности и възстановителните материали се счита за етиологичен фактор в първоначалното образуване на зъбен кариес [26], докато в областта на имплантологията биофилмът играе основна роля в етиологията на периимплантита [27]. Пародонтопатогенните бактерии, включително грам-отрицателните, се намират в периимплантатните тъкани и произвеждат липополизахариди (LPS). LPS са големи молекули върху външната мембрана на грам-отрицателните бактерии[28] и повлияват клетки като фибробласти, остеобласти, лимфоцити и макрофаги in vivo [29]. Голяма част от грам-отрицателните бактерии са свързани с периимплантатното хронично възпаление [30] и по-голяма концентрация на LPS в периимплантатната кревикуларна течност [31]. Тъй като LPS се намират в по-голяма концентрация при възпаление, те биха могли да допринесат за интракревикуларно образуване на биофилм върху имплантатната повърхност [32]. Освен това, афинитетът на LPS към различни възстановителни материали може индиректно да индуцира освобождаването на възпалителни медиатори [33]. Премахването на бактериалния биофилм е предпоставка за лечение на периимплантатната инфекция [5]. През последните години са предложени няколко схеми за поддръжка и стратегии за лечение (в т.ч. механични, химични) на периимплантити [34]. Механичният дебрайдмънт обикновено се извършва с помощта на специални инструменти, изработени от по-малко твърди от титана материали (пластмасови кюрети, полирни четки и др.), за да се отстранят материите от нагрупавената метална повърхност, която от своя страна може да облагодетелства бактериалната колонизация [35]. Сами по себе си механичните методи са недостатъчни при елиминирането на бактериите

върху ретентивните имплантатни повърхности, допълнителните химични агенти (аплициране на локални дезинфектанти, локална или системна терапия с антибиотици) са изследвани клинично и с доказан ефект след лечение [36]. Въпреки успешното използване на водно-въздушни шпрейове с прахови частици за деконтаминиране in vitro [37], употребата им е ограничена, тъй като може да доведе до микроскопични изменения на повърхността на имплантата[38] и се свързва с повишен риск от емфизем [39].

Предизвикателствата пред изследователя са много и са породени от факта, че биофилм се формира върху всички повърхности в устната кухина. Липсва достатъчно информация за началните етапи на колонизация на бактерии върху различни дентални материали[40]. Зъбните повърхности анатомично изобилстват от неравности, много различни по химичен състав и хидрофобност структури. При имплантатите картината става още по- сложна и непредсказуема. Почистването и деконтаминацията на имплантатни повърхности с механични инструменти явно не е достатъчно, затова търсим алтернативи.

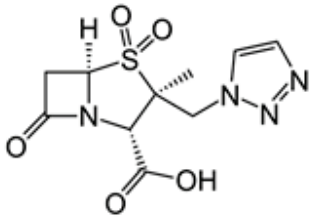
Над 5 годишна научно-изследователска дейност е довела до създаването на продукта Implacure, който съдържа комбинация от препаратите Piperacilin, Tazobactam и хиалуронова киселина.

Piperacilin е пеницилиново производно с активност срещу Gram (+) и Gram(-) бактерии като ефективността му е по-висока в сравнение с другите пеницилинови производни. Инхибира 90% от анаеробните бактерии в концентрация 8 mg / l.



Фиг. 1. Химична формула на Piperacilin.

Tazobactam е препарат, който има добър ефект, когато се комбинира с пеницилиновите препарати, като блокира бета-лактамазите, произвеждани от бактериите**.**



Фиг. 2. Химическа формула на Tazobactam.

Препаратът Implacure се предлага с набор от флакони, спринцовки и специални борчета като се прилага съответен протокол за дебрайдмън, деконтаминация и детоксикация на имплантатната повърхност.

Показание за употреба на терапевтичния комплект на препарата е хирургическата интервенция при имплантология:

- деконтаминация на имплантати при лечение на периимплантити.
- помощно лечение в процеса на регенерация на костни дефекти в алвеоларния гребен с използване на костозаместители и резорбируеми мембрани в периимплантатната област.

Контраиндикациите включват възможна крос-алергична реакция с пеницилин или цефалоспорин. Преди употреба е препоръчително внимателно запознаване с анамнезата на пациента. Продуктът на трябва да се използва при данни за алергия към пеницилин, цефалоспорин, бета-лактамазни инхибитори и други съставки, които са упоменати в листовката на продукта. Локални контраиндикации са 80% или повече костна загуба около имплантата, болка или подвижност. В тези случаи имплантатите подлежат на екстрахиране[41].

1. Albrektsson T, Isidor F. Consensus report of Session IV. In Lang NP, Karring T, editors: Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology. London: Quintessence, 1993. pages 365–369
2. Roos-Jansa ̈ker, A.M., Lindahl, C., Renvert, H. & Renvert, S. (2006b) Nine- to fourteen-year followup of implant treatment. Part II: presence of periimplant lesions. Journal of Clinical Periodontology 33: 290–295.
3. Becker W, Becker BE, Newman, Nyman S. Clinical and microbiologic findings that may contribute to dental implant failure. Int J Oral Maxillofac Implants. 1990;5:31–38.
4. Quirynen M, De Soete M, van Steenberghe D (2002). Infectious risks for oral implants: a review of the literature. Clin. Oral Impl. Res. 13; 1–19.
5. A.Mombelli, N.P. Lang. Microbial aspects of implant dentistry. Peridontology 2000, 4 (1994), pp. 74-80
6. Schwarz F, Papanicolau P, Rothamel D, Beck B, Herten M, Becker J (2006). Influence of plaque biofilm removal on reestablishment of the biocompatibility of contaminated titanium surfaces. J Biomed Mater Res A774A: 437 – 444.
7. Q. Zhao, Y. Liu, C. Wang, N. Peng, C. Jeynes. Med. Eng. Phys., 30 (2008), pp. 341
8. Heitz-Mayfield, Lisa J. A.; Lang, NP (2004). Antimicrobial Treatment of Peri-implant Diseases. Int Journal of Oral & Maxillofacial Implants. Special Supplement, Vol. 19 Issue 7, p128-139.
9. Mombelli A, Lang NP. Anti-microbial treatment of peri-implant infections. Clin Oral Implants Res 3: 162 – 168.
10. Schou S, Berglundh T, Lang NP (2004). Surgical Treatment of Peri-implantitis, Int J of Oral & Maxillofacial Implants. Special Supplement, Vol. 19 , p140-149.
11. A. Mombelli, M. A. van Oosten, E. Schurch Jr, N. P. Land. The michrobiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. Oral Microbiol Immunol, 2 (1987), pp. 145-151
12. Zitzmann et Berglundh J Clin Periodontol 2008 MEDLINE search/Cross-sectional & longitudinal studies including> 50 impl. In function for > 5 years
13. A. Leonhardt, T. Berglundh, I. Ericsson, G. Dahlen. Putative periodontal pathogens on titanium implants and teeth in experimental gingivitis and periodontitis in beagle dogs. Clin Oral Implants Res, 3 (1992), pp. 112-119
14. G.A. Alcoforado, T.E. Rams, D. Feik, J. Slots. Microbial aspects of failing osseointegrated dental impalnts in humans. J Parodontol, 10 (1991), pp. 11-18 A.
15. Leonhardt, S. Renvert, G. Dahlen. Microbical findings at failing implants. Clin Oral Implants Res, 10 (1999), pp. 339-345
16. P. Simons, T. Dufour, H. Tenenbaum. Long-term implant survival and success: a 10-16-year follow-up of non-submerged dental implants. Clin Oral Implant Res, 21 (2010), pp. 772-777

17. M. Esposito, M. Grusovin, H. Worthington. Intervention for replacing missing teeth: treatment of peri-implantitis. Cochrane Database Syst Rev, 1 (2012), [Art. No. CD004970]
18. A.R. Ebadian, M. Kadkhodazadeh, P. Zarnegarnia, G. Dahlen. Bacterial analysis of peri-implantitis and periodontitis in Iranian subjects. Acta Med Iran, 50 (2012), pp. 486-492
19. J. Shibli, M. Martins, R. Lotufo, E.J. Marcantonio. Microbiologic and radiographic analysis of ligature-induced peri-implantitis with different dental implant surfaces. Int J Oral Maxillofac Implant, 18 (2003), pp. 383-390
20. A. Mombelli, S. Nyman, U. Brägger, J. Wennström, N. Lang. Clinical and microbiological changes associated with an altered subgingival environment induced by periodontal pocket reduction. J Clin Periodontol, 22 (1995), pp. 780-787
21. J. Kamma, M. Nakou, P. Baehni. Clinical ans microbiological characteristics of smokers with early onset periodontitis. J Periodontal Res, 34 (1999), pp. 25-33
22. M.M. Furst, G.E. Salvi, N.P. Lang, G.R. Persson. Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. Clin Oral Implant Res, 18 (2007), pp. 501-508
23. A. Leonhardt, G. Dahlen, S. Renvert. Five-year clinical, microbiological, and radiological outcome following treatment of peri-implantitis in man. J Periodontol, 74 (2003), pp. 1415-1422
24. T. Koyanagi, M. Sakamoto, Y. Takeuchi, N. Maruyama, M. Ohkuma, Y. Izumi. Comprehensive microbiological findings in peri-implantitis and periodontitis. J Clin Periodontol, 40 (2013), pp. 218-226
25. H.J. Busscher, R. Bos, H.C. van der Mei. Initial microbial adhesion is a determinant for the strength of biofilm adhesion. FEMS Microbiology Letters, 128 (1995), pp. 229-234
26. E. Theilade. Advances of oral microbiology. Annals of the Royal Australasian College of Dental Surgeons, 10 (1989), pp. 62-71
27. A. M. Roos-Jansaker, C. Linddahl, H.Renvert, S. Renvert. Nine-to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II. Presence of peri-implant lesions. Journal of Clinical Peridontology, 33 (2006), pp. 290-295
28. B.I. Simon H.M. Goldman, M.P. Ruben, E. Baker. The role of endotoxin in periodontal disease. I. A reproducible, quantitative method for determining the amount of endotoxin in human gingival exudate. J Perodontol, 40 (1969), pp. 695-701
29. M. Wilson. Biological activities of lipopolysaccharides from oral bacteria and their relevance to the pathogenesis of chronic periodontitis. Sci Prog., 78 (Pt I) (1995), pp. 19-34
30. M. Quirynen, R. Vogels, W. Peeters, D. van Steenberghe, I. Naert, A. Haffajee. Dynamics of initial subgingival colonization of “pristine”peri-implant pockets. Clin Oral Implants Res, 17 (2006), pp. 25-37
31. M. Guannelli, D. Bani, A. Tani, A. Pini, M. Margheri, S. Zecchi-Orlandini, et al. In vitro evaluation of the effects of low-intensiti Nd:YAG laser irradiation on the inflammatory reaction elicited by bacterial lipopolysaccharide adherent to titanium dental implants. J Periodontol, 80 (2009), pp. 977-984
32. S.K. Nelson, K.L. Knoernschild, F.G. Robinson, G.S. Schuster. Lipopolysaccharide affinity for titanium implant biomaterials. J Prosther Dent, 77 (1997), pp. 76-82
33. K.L. Knoernschild, G.R. Tompkins, G.S. Schuster, C.A. Lefebvre, C.M. Russell. Effect of treatment concentration on lipopolysaccharide affinity for two alloys. Dent Mater, 13 (1997), pp. 111-117
34. A. Rühling, T.F. Flemmig, T. Betz, J. Kreusch, H.C. Plagmann. Treatment of subgingival implant surfaces with Teflon-coated sonic and ultrasonic scaler tips and various implant curettes. An in vitro study. Clin Oral Implants Res, 5 (1994), pp. 19-29
35. S. Matarasso, G. Quaremba, F. Coraggio, E. Vaia, C. Cafiero. N.P.L. Maintenance of implants: an in vitro study of titanium implant surface modifications, subsequent to the

application of different peophylaxis procedures. Clin Oral Implants Res, 7 (1996), pp. 64-72
36. A. Mombelli, N.P. Lang. Antimicrobial treatment of peri-implant infections. Clin Oral Implants Res, 3 (1992), pp. 162-168
37. M. Augthun, J. Tinschert, A. Huber. In vitro studies on the effect of cleaning methods on dofferent implant surfaces. J Perodontol, 69 (1998), pp. 857-864
38. M. Kreisler, W. Kohnen, A.B. Christoffers, H. Götz, B. Jansen, H. Duschner, B. d''Hoedt. In vitro evaluation of the biocompatibility of contaminated implant surfaces treated with an Er: YAG laser and an air powder system. Clin Oral Implants Res, 16 (2004), pp. 36-43
39. E, Van de Velde, P. Thielens H. Schautteet, R. Vanclooster. Subcutaneous emphysema of the oral floor during cleaning of a bridge fixed on a IMZ implant. Case report. Rev Belge Med Dentaire, 46 (1991), pp.64-71
40. P.E. Kolenbrander, R.N. Andersen, K. Kazmerzak, R. Wu, R.J.J.R. Palmer. Spatial organization of oral bacteria in biofilms. Methods in Enzymology, 310 (1999), pp. 322-332
41. WWW.MEDTECHDENTAL.COM

Благодарност:
Проучването е финансирано от Медицински Университет – Пловдив по вътреуниверситетски проект 06/2018

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

МАЛИГНИЗИРАЛ АДАМАНТИНОМ НА ГОРНА ЧЕЛЮСТ

Петко Петров[1], Христо Даскалов[2], Александър Иванов[3]

1МУ Пловдив, ФДМ, Катедра по Лицево – челюстна хирургия
2МУ Пловдив, ФДМ, Катедра по Орална хирургия
3МУ Пловдив, МФ, Катедра по Обща и Клинична патология

MALIGNANT ADAMANTINOMA OF THE UPPER JAW

Petko Petrov*, Hristo Daskalov, *** Alexandar Ivanov**

***Department of Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv**
****Department of Oral Surgery, Faculty of Dental medicine, Medical University of Plovdiv**
***** Depatment of General et Clinical Pathology, FM, MU Plovdiv**

Abstract

Introduction: The topic of tumors has been of great concern to scientists since ancient times, but today it is becoming more relevant due to its increased prevalence. An interesting area of study in oncological diseases are those with localization in the oral cavity and jaw bones.

The purpose of this article is to present a case of malignant adamantinoma on the upper jaw, initially clinically diagnosed as chronic maxillary sinuitis.

Material and Methods: A 54-year-old female patient presenting with complaints of difficulty in nasal breathing from one nostril diagnosed by an ear-throat specialist as chronic maxillary sinuitis. A biopsy examination was performed and an adamantinoma was confirmed. A biopsy was performed for a second time at the clinic of maxillofacial surgery with a different surgical approach. The result is "ameloblastic carcinoma".

Results: The radiographic borders of the lesion which encompass the orbit and the ethmoid cells. The lesion lyses the tuber and the lateral walls of the maxilla, and further sprouts into the nasal passage. The patient is inoperable and is only suitable for radiation and chemotherapy.

Conclusion: The lack of specific symptoms of the presented clinical case illustrates the difficulties in diagnosing jaw bone tumors.

Key words: adamantinoma, ameloblastoma, jaw tumors

ВЪВЕДЕНИЕ

Въпросът за туморите е вълнувал учените от дълбока древност, но днес той придобива изключителна актуалност, поради увеличеното им разпространение. Особено място сред онкологичните заболявания се пада на тези с локализация в устната кухина и челюстните кости. Това се определя от топографските особености на областта, разнообразието на произхода на туморите, техния патоморфологичен строеж и клинична симптоматика.

Адамантинома е доброкачествен одонтогенен тумор, който е локално инвазивен и нараства бавно. В литературата се среща под различни названия: амелобластома, пролифериращa челюстна киста, многокамерен кистом, централна пародонтална киста, адамантинум. По честота е на второ място сред туморите на челюстните кости и заема 11% от одонтогенните неоплазми(2). Среща се във всички възрастови групи, но преимуществено в третата и четвъртата декада. Точната етиология на амелобластома е непозната(1). Може да произхожда от емайловия орган, остатъци от денталната ламина и обвивката на Хертвиг(4). Като възможна етиология се спрягат още одонтогенните кисти и нарушения в развитието на емайловия орган(3,5). Адамантиномът преимуществено се развива в долната челюст – 80%, в горната челюс – 16% и 4% в меките тъкани(7). Най – често засегната е зоната на моларите – 70%, премоларите – 20% и фронталния участък в 10%(6). Обикновено тумора се развива безсимптомно, като първите прояви са свързани с деформацията на челюстите. Лечението е хирургично, резекцията е в здрави граници с или без последваща реконструкция(8).

Целта на настоящата работа е да се представи случай на малигнизирал адамантином на горна челюст, първично клинично диагностициран като хроничен максиларен синуит.

Описание на случая.

Пациент на 54 г. от женски пол, с оплаквания от затруднено носно дишане от лява ноздра, болки в лява скула и орбита датиращи от около две седмици е посетила за консултативен преглед специалист по УНГ през ноември 2018г. При клиничния преглед се установява болезненост при палпация във фоса канина и тубера на горна челюст вляво. От лява ноздра изтича гноевиден секрет. Гангренозни корени на горна челюст в ляво.

Приета е за лечение в клиника по УНГ с диагноза „хроничен максиларен синуит в ляво“.

Рентгенови данни за синуит вляво.

Приложена е антибиотична терапия и пункции. Консултирана е с лекар по дентална медицина и са премахнати гангренозните корени на горна челюст вляво, като вероятна причина за синуита. Локалния статус на болната не се повлиява от лечението.

Извършено е биопсично изследване с материал взет при пункция с резултат № 290/08.11.18 „Бенигнен тумор с морфологична характеристика на амелобластом“

През м.декември 2018г. е стационирана в клиника по ЛЧХ при УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив с работна диагноза „Ту максиле син“.

Клинично се установява: силни болки в лява скула, деформация на предна стена на максиларния синус в ляво, ангажирана лява орбита с поява на изразен екзофталм и диплопия.

Консултация със специалист по очни болести: Не се установяват причини за симптоматикката.

Извършено е КТ изследване нативно и с контраст: „Мекотъканна формация с денситет в нативна серия от 38 ХЕ до 46 ХЕ. Ангажираща клетките на етмоидалния лабиринт в ляво, в пълен обем ангажира левия максиларен синус, навлиза ретробулбарно, компримира и дислоцира медиалния м. ректус на окото, дислоцира вентрално очния булб. Формацията е с нехомогенна структура с наличие на зърнисти калцификати, демонстрира инфилтративен растеж, като деструира стените на левия максиларен синус. След въвеждане на контраст лезията повишава своята плътност до 88 ХЕ“.

С оглед на различията в клиничното протичане и първоначалния хистологичен резултат е взето решение за повторна биопсия на формацията ангажираща максилартия синус с достъп различен от първото изследване. Извършена е биопсия с трансорален достъп през предна синусна стена. Попада се на формация със сланинеста консистенция, къслива, умерено кървяща. Обширни зони от челюста са лезирани. Инфилтрация на процеса в околните меки тъкани.

Хистологичния резултат №26648/ 17.12.2018 „Полипоидна туморна формация с характеристика на амелобластен карцином на максиларния синус с участъци на кератинизация, обширни некротични зони, кръвоизливи и инфилтрация в околната кост“.

Болната е обсъдена и е прието, че хирургически е неоперабилна.

Насочена е за лъчелечение и химиотерапия.

Обсъждане

Развитието на туморите е многостадиен и многофакторен процес, динамичен и продължителен. Всички досегашни изследвания показват, че туморите са последица от взаимодействието на организма с неговите генетично определени особености с рисковите фактори, намиращи се предимно в околната среда.

За изхода на всяко заболяване е важно неговото ранно диагностициране и своевременно насочване за адекватно лечение в специализирано заведение. За голямо съжаление пациенти с тумори на устната кухина и лицево-челюстната област все още постъпват в лечебни заведения в късните стадии на развитие. Това от една страна се дължи на безсимптомното им протичане и от друга страна на неточните познания от страна на денталните лекари. (Атанасов, 1,2)

Злокачествения амелобластом се развива като първично злокачествен процес или произлиза от адамантином. При част от болните клиничната симптоматика и рентгеновата находка се припокриват с тази на амелобластома, при други показва всички белези на малигнен процес с бърз растеж и прорастване в съседни тъкани(9, 10).

В представения от нас случай туморния процес има два различни участъка: единия на адамантином, което е доброкачествен процес и втори на амелобластен карцином. Това е основание да приемем, че процеса съществува отдавна. Поради безсимптомното му протичане не е диагностициран своевременно, което е предпоставка за неговото малигнизиране.

Заключение: Бедната симптоматика на представения клиничен случай илюстрира трудностите в диагностиката на туморите на челюстните кости.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Атанасов, Д. Орална хирургия. Пловдив, 2011.
2. Угринов, Р. и кол. Лицево-челюстна и орална хирургия, 2008.
3. Anderson, Text book of Pathology, 7th ed. C. V. Mosby Company, 1977, U. S. A.; P. 1252.
4. Chow M. Skolnik M. Non squamous tumours of the oral cavity; Otolaryngologic Clinics of North America, 1986, Vol. 19 No. 3 P. 573.
5. Dini LI, Mendonca R, Adamy CA, Saraiva GA: Adamantinoma of the spine: case report. Neurosurgery 2006, 59, 426-31.

6. Hazelbag M, Laforga B, Roels J, Hogendoorn C. Dedifferentiated adamantinoma with revertant mesenchymal phenotype. Am J Surg Pathol 2003, 1530-7.
7. Makhson N, Bulycheva V, Kuz'min V, Pavlenko V. Adamantinoma of long tubal bones. Arkh Patol, 2006, 14-8.
8. Qureshi A, Shott S, Mallin A, Gitelis S. Current trends in the management of adamantinoma of long bones. An international study. J Bone Joint Surg Am, 2000, 1122-31.
9. Van der Woude J, Hazelbag M, Bloem L, Taminiau H, MRI of adamantinoma of long bones in correlation with histopathology. Am J Roentgenol, 2004, 183, 1737-44.
10. Van Rijn R, Bras J, Schaap G, Van den Berg H, Maas M. Adamantinoma in childhood: report of six cases and review of the literature. Pediatr Radiol, 2006, 36:1068-74.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ПРИЛОЖЕНИЕ НА 3D ПРИНТЕРИТЕ В ДЕНТАЛНАТА ПРАКТИКА

Таня Божкова, Добромира Шопова, Диян Славчев
Катедра „Протетична дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив, България

APPLICATION OF 3D PRINTING IN DENTISTRY

Tanya Bozhkova, Dobromira Shopova, Diyan Slavchev
Department of “Prosthetic Dentistry”, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv, Bulgaria

Abstract: 3D printing, or even 3dimentional printing, is the process of making 3D solid objects from a material of a different chemical nature. There are several technologies for 3D printing that create a 3D object from a digital file. 3D technologies are becoming more and more widely used in the field of dental medicine and dental technology and are integrating extremely quickly into everyday practice. 3D printing is used in various fields of dental medicine such as orthodontics, prosthetics, surgery and others.

Key word: 3D printing, Virtual simulations, Dentistry.

3D принтирането или още тиизмерен печат е процес на изработка на триизмерни твърди обекти от цифров файл. Създаването на 3D отпечатан обект се постига с помощта на адитивни процеси. В процеса на добавка се създава обект чрез полагане на последователни слоеве материал, докато обектът бъде създаден. Всеки от тези слоеве може да се разглежда като тънко нарязан хоризонтален разрез на евентуалния обект (1).

Съществуват няколко технологии за 3D печат, които се изработка на триизмерни твърди обекти от цифров файл. Генерирането на цифров файл се извършва чрез интра- или екстраорални скенери с различна точност (Galeva, 2019). Някои методи използват разтопен или омекчен материал за изграждане на слоеве, а други втвърдяват фотоактивна смола с UV лазер (или друг подобен източник на светлина) слой по слой. През 2010 г. Американското дружество за тестване на материали (ASTM) разработва набор от стандарти, които класифицират процесите на обекти в 7 адитивни производствени технологии.

3D технологиите все по-масово се използвани в областта на денталната медицина и зъботехниката и се интегрират изключително бързо в ежедневната практика.

Най-често използваните технологии в денталната медицина са съответно Selective laser melting, Stereolithography, Fuse deposition modeling и Digital light processing.

Селективно лазерно топене (Selective laser melting – SLM) - използва се за изработване на метални обекти чрез селективно лазерно топене, при която техника прахообразен материал се наслоява слой по слой, под влиянието на топлина, генерирана от компютърно контролирано лазерно лъчение (Kruth, 2005; Xu, 2000).

Стереолитография (Stereolithography - SLA) - през 80-те години Чарлз Хъл създава първия 3D принтер, чиято технологията на създаване на обекти се основава на фоточувствителна мономерна смола, която полимеризира под въздействието на

ултравиолетова (UV) светлина (Jacob, 2013). Тази технология позволява принтирането на много сложни елементи с голяма точност и е една от най-използваните в денталната медицина. Установена е статистически значима разлика в механичните характеристики на получените обекти при прилагането на различни методики за пост полимеризация (Taneva, 2019).

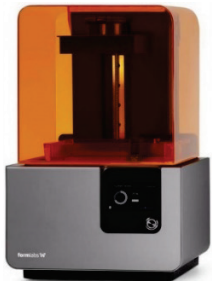
Послойно поставяне на омекчен материал (Fuse deposition modeling – FDM) – 3D принтерът разтопява термопластичен полимер, който преминава през дюза и слой по слой отдолу нагоре се изгражда желания обект. Слоевете от разтопена пластмаса се свързват незабавно помежду си. При тази технология може да използва комбинация от материали, като например пластмаса и восък (Dawood, 2015).

Дигитална обработка чрез светлина (Digital light processing – DLP) – При тази метод за втвърдяването на слоя течна смола се използва прожектор. Обектът се изгражда върху повдигаща се платформа (Masri, 2015; Nayar, 2015). Този метод позволява отпечатването на големи елементи с опростена форма.

Чрез тези технологии в областта на денталната медицина могат да бъдат отпечатани следните елементи (Zaharia, 2017; Lal, 2006; Dawood, 2015; Hohne, 2019; Kalman, 2018; Shah, 2018; Bakova, 2019):

- модели на горна и долна челюст за обучение;
- модел на зъб с различни слоеве на твърдост, отговарящи съответно на емайла и дентина;
- модели за планиране на ендодонтско лечение;
- зъботехнически модели, които могат да бъдат готови за леене (castable - lost-wax technique);
- ситуационни модели;
- ортодонтски модели (съществуват ортодонтски софтуери за изключително лесно изработване на алайнери);
- ортодонтски апарати;
- индивидуални лъжици;
- отворени лъжици за имплантати;
- пластмасови и метални прототипи на абатмънт;
- хирургични водачи;
- гингивална маска за имплантологично принтирани модели;
- различни видове шини;
- временни коронки и мостове;
- частични и тотални протези;
- лицево-челюстни протези.

FORMLABS Form 2 е 3D принтер (фиг. 1), който се използва в денталната медицина за производство на модели за протезни конструкции (фиг. 2), водачи за импланти (фиг. 3), модели за формоване на прозрачни ортодонтски шини (фиг. 4), работни модели (фиг. 5) (16), тотални протези, като могат да бъдат принтирани монолитно или от две части (изкуствени зъби и протезна база) (фиг. 6) (17; Sun, 2009)



Фиг. 1. 3D принтер FORMLABS Form 2

Фиг. 2. Водачи за импланти

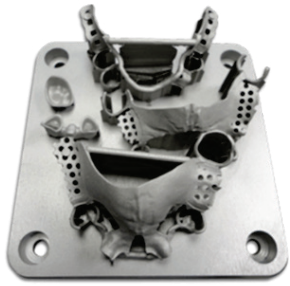
Фиг. 3. Ортодонтски апарати и шини

Фиг. 4. Временни коронки

Фиг. 5. Модел на долна зъбна редица

Фиг. 6. Тотални протези по 3D технология

3D Systems въвежда принтер DMP Dental 100 с приложение в денталната медицина. Позволява изработването на висококачествени метални конструкции от цифров модел (фиг. 7). Готовите конструкции изискват минимална завършваща обработка, тъй като са с точност до 50 μ (19).



Фиг. 7. Снемаеми и неснемаеми метални конструкции по 3D технология

С технологичния разцвет на триизмерните технологии 3D принтирането ще увеличи още повече приложенията си в областта на денталната медицина. Това ще доведе

до изместване на класическите методи, с което ще се спестяват време и средства на специалистите.

Благодарности: Изследването се извърши по проект ДПДП 12/2018 г. и се финансира от МУ – Пловдив.

Библиография:

1. https://3dprinting.com/what-is-3d-printing/
2. Galeva H, Uzunov T, Sofronov Y, Todorov G. Evaluation of the accuracy of the optical scanner used in the modern dental practice. Journal of Physics:Conference series; 2019.
3. Kruth JP, Vandenbroucke B, van Vaerenbergh J, Naert I. Digital manufacturing of biocompatible metal frameworks for complex dental prostheses by means of SLS/SLM. In: Da Silva Bartolo PJ: Virtual modeling and rapid manufacturing. London/Taylor & Francis Group; 2005. 10.
4. Xu F, Wong YS, Loh TH. Toward generic models for comparative evaluation and process selection in rapid prototyping and manufacturing. J Manuf Syst. 2000;19:283-296.
5. Jacob GS. Three-Dimensional Printing of Dentures Using Fused Deposition Modeling. Inside Dental Technology. 2013;4.
6. Taneva I, Uzunov T, Influence of post polymerization processing over the mechanical features of the 3D printed occlusal splints. Journal of Physics:Conference series; 2019.
7. Dawood A, Marti Marti B, Sauret-Jackson V, Darwood A. 3D printing in dentistry. Br Dent J. 2015;219:521-529.
8. Masri R, Driscoll CF. Clinical Applications of Digital Dental Technology. London, Wiley; 2015.
9. Nayar S, Bhuminathan S, Bhat WM. Rapid prototyping and stereolithography in dentistry. J Pharm Bioallied Sci. 2015;7:S216-S219.
10. Zaharia C, Gabor AG, Gavrilovici A, Stan A., Idorasi L, Sinescu C, & Negruțiu ML. Digital dentistry—3D printing applications. *Journal of Interdisciplinary Medicine*. 2017;*2*(1):50-53.
11. Lal K, White GS, Morea DN, Wright RF. Use of stereolithographic templates for surgical and prosthodontic implant planning and placement. Part I. The concept. J Prosthodont. 2006;15:51-58.
12. Höhne C, Schwarzbauer R, Schmitter M. 3D Printed Teeth with Enamel and Dentin Layer for Educating Dental Students in Crown Preparation. J Dent Educ. 2019 Aug 26.
13. Kalman L. 3D printing of a novel dental implant abutment. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2018 Fall;12(4):299-303
14. Shah P, & Chong BS. 3D imaging, 3D printing and 3D virtual planning in endodontics. Clinical oral investigations. 2018;22(2):641-654.
15. Bakova D, Kilova K, Semerdjieva M. "Application of bioprinting in contemporary medicine - review" *Knowledge – International Journal*, 31.4 (2019): 1099-1102.
16.https://www.mdrk.bg/3D%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BD%D1%82%D0%B5%D1%80-FORMLABS-Form-2
17. https://sprintray.com/blog/digital-denture-philanthropy/
18. Sun Y, Lü P, & Wang Y. Study on CAD&RP for removable complete denture. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2009; *93*(3):266-272.
19.https://www.dentistryiq.com/dental-hygiene/article/16367663/3d-systems-introduces-dmp-dental-100-printer.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ПРИЛОЖЕНИЕ НА 3D ПРИНТЕРИТЕ В МЕДИЦИНАТА

Таня Божкова, Добромира Шопова, Диян Славчев
Катедра „Протетична дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив, България

APPLICATION OF 3D PRINTING IN MEDICINE

Tanya Bozhkova, Dobromira Shopova, Diyan Slavchev
Department of “Prosthetic Dentistry”, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv, Bulgaria

Abstract: 3D printing is a technology that generates a physical model of digital information. Medical 3D printing was considered an ambitious dream years ago, and now it is a reality. Additive technologies begin to be applied in medicine since the beginning of 2000 with the creation of dental implants. With the technological development of 3D printing systems and materials, their application in medicine is becoming more widespread. It is possible to be printed medical equipment, implants, prostheses, anatomical models, dosage forms, tissues and organs.

Key word: 3D printing, Virtual simulations, Dentistry.

Триизмерният печат е технология, при която се генерира физически модел от цифрова информация. Медицинският 3D печат преди години се приемаше като амбициозна мечта, а сега е реалност. Медицинските приложения на 3D принтирането се разширяват бързо и се очаква революция в здравеопазването (Schubert, 2014). Приложението на 3D печата в медицината могат да бъдат обединени в няколко широки категории като (Klein, 2013; Gross, 2014):

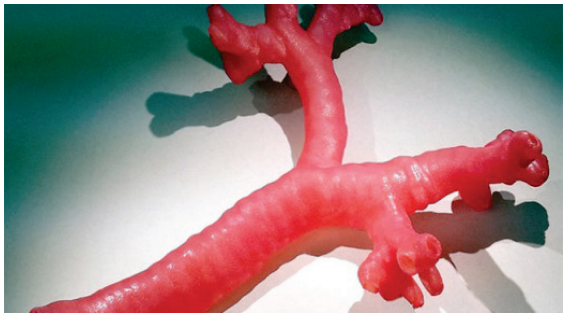
- създаване на тъкани и органи;
- създаване на протези, импланти и анатомични модели;
- създаване на лекарствени форми;
- създаване на медицинско оборудване.

Триизмерният или 3D печатът е производствен метод за получаване на 3D обект чрез сливане или депозиране на материали като пластмаса, метал, керамика, прахове, течности, живи клетки на слоеве (Schubert, 2014, Science and society, 2013). За създаването на 3D обект е необходимо първоначално да бъде компютърно проектиран и създаден файл (Lipson, 2013). Двуизмерните (2D) рентгенографски изображения, магнитно-резонансни изображения (ЯМР) или компютърна томография (КТ) могат да бъдат преобразувани в цифрови файлове за 3D печат, което позволява създаването на сложни медицински структури (Ursan, 2013; Banks, 2013; Bakova, 2019).

Най-често използваните системи за 3D принтиране в медицината са: избирателно лазерно синтероване (Selective laser sintering – SLS), термично мастилено-струйно

отпечатване (TIJ) и печатно моделиране (FDM) (Cui, 2012; Hoy, 2013). При SLS принтерите се използва прахообразен материал като субстрат за отпечатване на желания обект. Лазерното синтероване може да се използва за създаване на метални, пластмасови и керамични предмети (Hoy, 2013). TIJ е „безконтактна“ техника, която използва термична, електромагнитна или пиезоелектрична технология за депозиране на малки капчици „мастило“. Използват се при тъканно инженерство и регенеративната медицина (Cui, 2012). FDM принтер използва печатаща глава, подобна на мастиленоструен принтер и вместо мастило, нагрятата пластмаса се освобождава от печатащата глава докато се движи изгражда обекта на тънки слоеве (Mertz, 2013).

3D печатът се прилага в медицината от началото на 2000-та година, когато технологията за първи път се използва за направата на зъбни импланти и протези (Gross, 2014; Cui, 2012). При 3D системите за биопринтиране се депозира „биоинк“, капчици живи клетки или биоматериали върху субстрат съгласно цифрови инструкции за възпроизвеждане на тъкани или органи (Ozbolat 2013). В литературата съществуват данни, че чрез биопечат са създадени менискус, сърдечна клапа, прешлени, изкуствено ухо (Gross, 2014; Mertz, 2013; Bartlett, 2013). Чрез 3D принтери е възможно отпечатването на синтетична кожа за трансплантация на пациенти, претърпели наранявания от изгаряне (He, 2018). Cristovão и кол. отпечатват частичен модел на трахея и доказват след тестване за цитотоксичност, че моделът е цитосъвместим (Cristavo, 2019). През 2013 г. с помощта на 3D принтер се създава трахиална шина, която спасява живота на дете с вродена трахеобронхомалация (фиг. 1) (16).



Фиг. 1. Принтирана трахиална шина

Bertassoni и кол. отпечатват функционална и пропусклива мрежа от капиляри (Bertassoni, 2014). През 2103 г. FDA разрешава отпечатването на череп от PEKK, който е бил успешно имплантиран през същата година (Klein, 2013). Създават се и триизмерни модели на черепи на пациенти, на които им предстой трансплантиране на титаниеви импланти. Моделът на черепа на пациента се отпечатва със стереолитография, а плаката е 3D отпечатана с електронно-лъчева технология. Този вид хирургично планиране дава възможност за прецизна, специфична за пациента интервенция, която намалява времето, необходимо за интервенцията, и риска от педи- и следоперативни усложнения (фиг. 2) (18).

Чрез 3D печат се създават също и титаниеви тазобедрени, лицево-челюстни, гръбначни и зъбни импланти (Gross, 2014; Lipson, 2013). С навлизането на триизмерните технологии изработването на лицево-челюстни протези е много по-лесно, евтино и реалистично (фиг. 3) (19; Unkovskiy, 2018).

Фиг. 2. Триизмерен модел на пациент, планиран за трансплантация на титаниева плака

Фиг. 3. 3D принтирани лецево-челюстн протези

Чрез 3D принтерите се създават различни части и органи на човешкото тяло, които да бъдат използвани при обучението на различни специалисти (Klen, 2013; Banks, 2013).

Редица биотехнологични компании се фокусират върху създаването на тъкани и органи за медицински изследвания. Отпечатана е чернодробна тъкан, която се използва при скрининг на нови лекарства (Bartlett, 2013). Орган, създаден от собствени стволови клетки на пациент, също може да бъде използван за скрининг на лечение, с цел да се определи дали изписаното лекарството ще бъде ефективно за този индивид (Banks, 2013).

Технологиите на 3D печат се използват и във фармацевтичните изследвания и производството на лекарства. Триизмерният печат позволява прецизен контрол на размера и състава на лекарствените форми (Ursan, 2013). Технологията на 3D печат може да бъде много важна и в развитието на персонализирана медицина (Bakova, 2019). Тази необятна нова материя е обект на проучвания, свързани с точността при заснемането на обектите, механично-якостните им характеристики, биологична поносимост и др. (Galeva, 2019; Taneva, 2019).

Едно от предимството при приложението на 3D принтерите в медицината е възможността да се произвеждат по поръчка медицински продукти и оборудване, като разходите са конкурентни на традиционните производствени методи.

3D принтирането е полезна и потенциално развиваща се технология в областта на медицината. Медицинският напредък, постигнат с помощта на 3D печат, е значителен и вълнуващ, но за постигането на още по-революционни приложения е необходимо време и технологическо развитие на технологиите.

Благодарности: Изследването се извърши по проект ДПДП 12/ 2018 г. и се финансира от МУ – Пловдив.

Библиография:

1. Schubert C, van Langeveld MC, Donoso LA. Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. Br J Ophthalmol. 2014 Feb;98(2):159-61.
2. Klein GT, Lu Y, Wang MY. 3D printing and neurosurgery—ready for prime time? World Neurosurg. 2013;80(3–4):233–235.
3. Gross BC, Erkal JL, Lockwood SY, et al. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences. Anal Chem. 2014;86(7):3240–3253.
4. Science and society: Experts warn against bans on 3D printing. Science. 2013;342(6157):439
5. Lipson H. New world of 3-D printing offers "completely new ways of thinking:" Q & A with author, engineer, and 3-D printing expert Hod Lipson. IEEE Pulse. 2013;4(6):12–14.
6. Ursan I, Chiu L, Pierce A. Three-dimensional drug printing: a structured review. J Am Pharm Assoc. 2013;53(2):136–144.
7. Banks J. Adding value in additive manufacturing: Researchers in the United Kingdom and Europe look to 3D printing for customization. IEEE Pulse. 2013;4(6):22–26.
8. Bakova D, Kilova K, Semerdjieva M. "Application of bioprinting in contemporary medicine - review" *Knowledge – International Journal*, 31.4 (2019): 1099-1102.
9. Cui X, Boland T, D'Lima DD, Lotz MK. Thermal inkjet printing in tissue engineering and regenerative medicine. Recent Pat Drug Deliv Formul. 2012;6(2):149–155.
10. Hoy MB. 3D printing: making things at the library. Med Ref Serv Q. 2013;32(1):94–99.
11. Mertz L. Dream it, design it, print it in 3-D: What can 3-D printing do for you? IEEE Pulse. 2013;4(6):15–21.
12. Ozbolat IT, Yu Y. Bioprinting toward organ fabrication: challenges and future trends. IEEE Trans Biomed Eng. 2013;60(3):691–699.
13. Bartlett S. Printing organs on demand. Lancet Respir Med. 2013;1(9):684., Ozbolat IT, Yu Y. Bioprinting toward organ fabrication: challenges and future trends. IEEE Trans Biomed Eng. 2013;60(3):691–699.
14. He P., Zhao J., Zhang J., et al. Bioprinting of skin constructs for wound healing. *Burns & Trauma*. 2018;6(1).
15. Cristovão AF, Sousa D, Silvestre F, Ropio I, Gaspar A, Henriques C, Velhinho A, Baptista AC, Faustino M, Ferreira I. Customized tracheal design using 3D printing of a polymer hydrogel: influence of UV laser cross-linking on mechanical properties. 3D Print Med. 2019 Aug 2;5(1):12.
16. https://consultqd.clevelandclinic.org/3-d-printing-innovation-allows-customized-airway-stents/
17. Bertassoni L, Cecconi M, Manoharan V, et al. Hydrogel bioprinted microchannel networks for vascularization of tissue engineering constructs. Lab on a Chip. 2014;14(13):2202.
18.https://www.semanticscholar.org/paper/Medical-3D-Printing-for-the-Radiologist.-Mitsouras-Liacouras/66a779d348952f12a60372d225258149a7316266/figure/12
19. https://pcworld.bg/lifestyle/
20. Unkovskiy A, Spintzyk S, Brom J, Huettig F, Keutel C. Direct 3D printing of silicone facial prostheses: A preliminary experience in digital workflow. J Prosthet Dent. 2018 Aug;120(2):303-308.
21. Galeva H, Uzunov T, Sofronov Y, Todorov G. Evaluation of the accuracy of the optical scanner used in the modern dental practice. Journal of Physics:Conference series; 2019.
22. Taneva I, Uzunov T, Influence of post polymerization processing over the mechanical features of the 3D printed occlusal splints. Journal of Physics:Conference series; 2019.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

3D ПРИНТИРАНЕ НА ОПИТНИ ТЕЛА ЧРЕЗ FORMLAB 2

Таня Божкова, Добромира Шопова, Диян Славчев
Катедра „Протетична дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив, България

3D PRINTING OF EXPERIMENTAL OBJECTS THROUGH FORMLAB 2

Tanya Bozhkova, Dobromira Shopova, Diyan Slavchev
Department of “Prosthetic Dentistry”, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv, Bulgaria

Abstract:

Introduction: 3D printing or additive manufacturing is a modern technology for the production of 3D solid objects from a pre-created digital model. It is implemented as an additive process in which successive layers of material are applied.

Aim: Creating photopolymer experimental objects using Formlab 2 device for 3D printing technology.

Materials and methods: Experimental objects are created by scanning phantom models with an intraoral scanner. The resulting models are processed using PreForm software and printed on a dental 3D printer Formlab 2. The material used to make the test objects is Dental Model Resin.

Results: The printed objects obtained varied in height. For objects without supports, their height was reduced at the expense of the base of the created models. The height of objects with base support elements is insignificant in size from those of virtually created models.

Conclusion: The software preparation of sites should provide for an increase in the height. The placement of supporting elements is necessery for proper overall printing of the objects.

Key word: 3D printing, Dentistry, Formlab 2, Dental model resin.

Въведение: Триизмерният печат или 3D печат е съвременна технология за изработка на триизмерни твърди предмети от предварително създаден цифров модел. Реализира се като адитивен процес, при който се нанасят последователни слоеве от материала, така че да се оформят желаните предмети. В този смисъл триизмерният печат е коренно различен от традиционните техники (CAD/CAM), при които за оформяне на предметите обикновено се отнема материал чрез рязане или струговане (Schubert, 2014). През 80-те години на миналия век са разработени първото оборудване и материали за адитивно производство (Bird, 2012). Кодама през 1981 г. създава метод за създаване на триизмерни пластмасови модели от фотополимеризиращ материал (Kodama, 1981). През 1984 г. Чък Хъл разработва този процес под името стереолитография, при който добавяните слоеве от фотополимери се

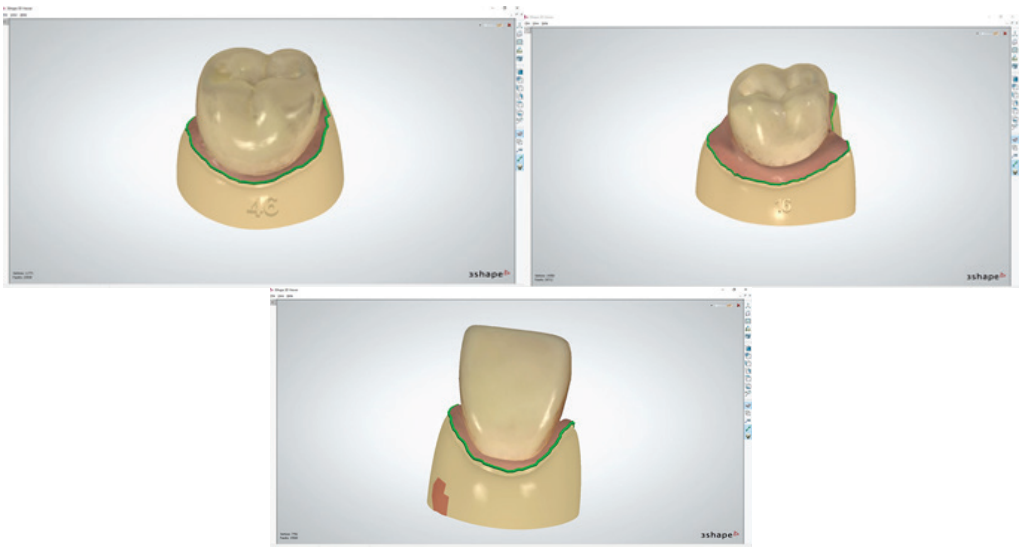
втвърдяват чрез лазери с ултравиолетова светлина (5, Freedman, 2012). Това е една от най-използваните технологии за 3D печат в областта на медицина (Cui, 2012; Hoy, 2013). Въведени са стандарти за качество на използваните методи и материали ((Michalski, 2014; Bakova, 2019) и законови разпоредби какви обекти да се принтират (Di Prima, 2015; Food and Drug Administration, 2017).

3D моделите могат да се създадат с computer aided design (CAD) или чрез екстра-/интраорален скенер. В сравнително изследване на виртуални модели, получени чрез екстраорален скенер (с точност ±20 микрона) и контактен скенер (high precise contact coordinate measuring machine, с точност ±1 микрон) е доказано, че разликата не е значима и екстраорални скенер е достатъчно точен за целите на протезирането (Galeva, 2019)

При принтирането на 3D обекти от полимерни материали се установява разлика в механично-якостните характеристики, в зависимост от посоката на разположение на отделните слоеве материал. Доказано е, че при хоризонтални пластове якостта на опън е 38,7 Mpa, при вертикално – 31,1 Mpa, при поставяне под 45^{o} – 33,6 MPa (Afrose, 2016), а якостта на натиск е по-висока при вертикално позициониране, отколкото при хоризонтално (Alharbi, 2016). У нас са проведени изследвания относно твърдостта на обекти, получени с различни методи на пост-полимеризация (Taneva, 2019).

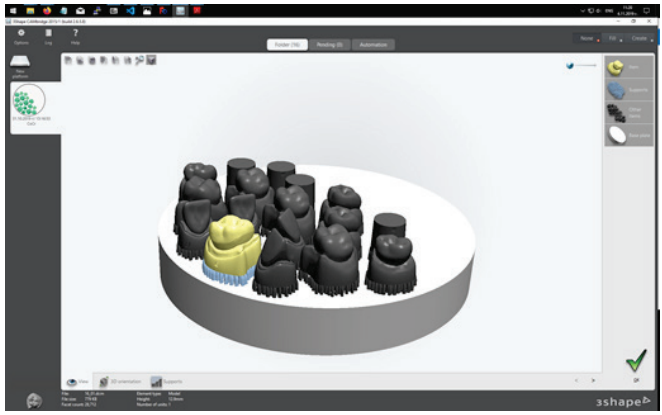
Цел: Създаване на опитни тела от фотополимерен материал чрез 3D принтерна технология.

Материал и методи: За създаването на желаните опитни тела първоначално се сканира фантомен модел на горна зъбна редица (Frasaco Dental Model A-3) с интраорален скенер (3 Shape). Получените данни от сканирането се импортират в CAD софтуера, за да се създаде цифров файл на горен десен първи молар, горен десен централен резец и долен ляв втори молар (фиг. 1).



Фиг. 1. Виртуални модели на сканираните зъби 46, 16, 11

Създадените STL файлове се импортират в PreForm софтуера и се изпращат за печат към денталния 3D принтер (Formlabs2) (фиг. 2). При едни от обектите се поставиха опорните елементи, т нар. съпорти, а при другите липсваха.

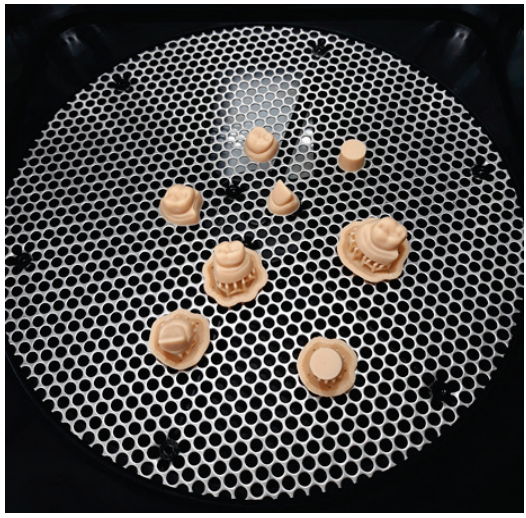


Фиг. 2. Подготвени обекти за принтиране

Технология за принтиране е стереолитография с ниска сила, за да се балансира голямата детайлност на обектите и високата скорост на принтиране. Материалът, от които се изработиха опитните тела е Dental Model Resin, разработен специално за принтиране на модели. Получените обекти се свалят от билдинг платформата и се подлагат на измиване за 10 минути в изопропилов алкохол. Постполимеризацята на обектите се извършва при 60° С температура за 30 минути.

Резултати и обсъждане :

За принтирането на желанието опитни тела бе необходимо време от 3 h 17 min и 446 слоя с дебелина от 0.05 mm. Получените принтирани обекти се различаваха по височина. При обектите без съпорти бе намалена височината им за сметка на цокъла на създадените модели. Не се установи разлика в размера на коронковите части. Обекти, при които се поставиха базово опорни елементи са с неразличими размери от тези на виртуално създадените модели (фиг. 3).



Фиг. 3. 3D принтирани опитни тела

Заключение: При софтуерната подготовка на обектите трябва да се предвиди увеличаване вертикалния размер на обектите, ако не се поставят опорни елементи.

Благодарности: Изследването се извърши по проект ДПДП 12/ 2018 г. и се финансира от МУ – Пловдив.

Библиография:

1. Schubert C, van Langeveld MC, Donoso LA. Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. Br J Ophthalmol. 2014 Feb;98(2):159-61.
2. Jane Bird. Exploring the 3D printing opportunity. 2012
3. Hideo Kodama, „A Scheme for Three-Dimensional Display by Automatic Fabrication of Three-Dimensional Model," IEICE TRANSACTIONS on Electronics (Japanese Edition), 1981;64(4):237 – 241
4. Hideo Kodama, „Automatic method for fabricating a three-dimensional plastic model with photo-hardening polymer," Review of Scientific Instruments. 1981;52(11):1770 – 1773.
5.http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PALL&p=1&u=%2Fnetahtml%2FPTO%2Fsrchnum.htm&r=1&f=G&l=50&s1=4575330.PN.&OS=PN/4575330&RS=PN/4575330
6. Freedman, David H. „Layer By Layer." Technology Review. 2012;115.1): 50 – 53.
7. Cui X, Boland T, D'Lima DD, Lotz MK. Thermal inkjet printing in tissue engineering and regenerative medicine. Recent Pat Drug Deliv Formul. 2012;6(2):149–155.
8. Hoy MB. 3D printing: making things at the library. Med Ref Serv Q. 2013;32(1):94–99.
9. Michalski, M. H., & Ross, J. S. (). The shape of things to come: 3D printing in medicine. Jama, 2014; 312(21): 2213-2214.
10. Bakova D, Kilova K, Semerdjieva M. "Application of bioprinting in contemporary medicine - review" Knowledge – International Journal, 31.4 (2019): 1099-1102.
11. Di Prima, M., Coburn, J., Hwang, D., Kelly, J., Khairuzzaman, A., & Ricles, L. Additively manufactured medical products–the FDA perspective. 3D Printing in Medicine, 2015; 2(1):
12. Food and Drug Administration. (2017). Use of International Standard ISO 10993-1, Biological Evaluation of Medical Devices—Part 1: Evaluation and Testing within a Risk Management Process. 2016.
13. Galeva H, Uzunov T, Sofronov Y, Todorov G. Evaluation of the accuracy of the optical scanner used in the modern dental practice. Journal of Physics:Conference series; 2019.
14. 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
15. 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.
16. Taneva I, Uzunov T, Influence of post polymerization processing over the mechanical features of the 3D printed occlusal splints. Journal of Physics:Conference series; 2019.

Кореспондиращ автор:
Др. Таня Божкова, дм
Катедра „Протетична дентална медицина", Факултет по дентална медицина, МУ - Пловдив
dr.tanq.bojkova@gmail.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ЕНДОДОНТСКА ХИРУРГИЯ МЕТОДИ НА ИЗВЪРШВАНЕ ОБЗОР

Богдан Кръстев, Иван Филипов
Катедра „Оперативно зъболечение и ендодонтия“, Факултет по Дентална Медицина, Медицински Унивеситет Пловдив.

ENDODONTIC SURGERY METHODS IN ENDODONTIC SURGERY REVIEW

Bogdan Krastev, Ivan Filipov
Department of Operative Dentistry and Endodontics, Faculty of Dental Medicine Medical University Plovdiv

Резюме.
Ендодонската хирургия се развива постоянно. Все още се използват традиционни техники с ротационни инструменти, амалгама, работи се без увеличение. Това може би е извън стандарта, поради по-незадоволителните резултати, което е доказано в множество проучвания. Постоянно навлизат множество нови материали (биокерамики), инструменти и начини за увеличение, пиезохирургични апарати, различни видове лазери. Те не са проучени и усъвършенствани достатъчно, което затруднява клиницистите в избора на метод.
Ключови думи: ротационни, биокерамики, пиезохирургия, лазери.

Abstract.
Endodontic surgery is developing constantly. Even today traditional techniques with rotary instruments, amalgam and no magnification are being used. They might be below standard because of their unsatisfactory results, which has been proven in many studies. Many new materials and methods are making their way: bioceramics, microinstruments, piezosurgery, different types of lasers. They are not fully researched and refined which may baffles clinicians in their choice.
Key words: rotary, bioceramics, piezosurgery, lazers.

Traditional techniques

Traditional or rotary techniques are usually performed with a straight 1:1 or surgical handpiece 1:2 which has between 600, 25000 and 50000 rpm. Fast surgical rotary handpieces(turbtines) have rpm over 180000 up to 350000. Classical techniques use stainless steel, carbide and diamond burs to perform ostectomy/osteotomy, apical resection and retrograde cavity preparation. The success of traditional, classical techniques is based on the absence of symptoms and the presence of radiographic evidence of healing process,(Kim & Kratchman, 2017). Success ranges from 44 to 90% for a certain period. Some authors investigated the success rate for a period of 8 years, which in the end gave a 27% failure of the treated cases, (Peterson & Gutmann, 2001). These differences can be explained by the design of the studies, the number of included teeth, the follow-up period

and the various clinical and radiographic parameters of the healing process, (Kim & Kratchman, 2006). Other factors that affect the final result are the general condition of the patient, the amount and localization of bone loss, marginal and vestibular-lingual, as well as the preserved periodontium, (Mahmoud Torabinejad, Corr, Handysides, & Shabahang, 2009), quantity and quality of previous root canal treatment or retreatment, quality and resistance of the coronal restoration, occlusal permeability of liquids; surgical methods employed, instruments, materials for retrograde and orthograde obturation; surgeon's experience, technique and skill (Кузманова Я, Никифорова Х, 2013.), (Никифорова Х, Тодоров Г, Златев Ст, 2015). Research results show that: in women, there is a higher success rate; maxillary anterior teeth are better influenced than mandibular, better results are available when probing pocket depth is less than 3mm (Kim & Kratchman, 2006).

The classical studies with amalgam, IRM and retrograde cavities, prepared with traditional techniques show 42.3% success and survival of teeth for a period of 10-15 years (Кузманова Я, 2013), (Радева Е, Узунов Ц, 2014), (Fernández-Yáñez Sánchez, Leco-Berrocal, & Martínez-González, 2008). When IRM is used with microsurgical techniques, a 91% success is observed. There is a greater success in teeth with well-condensed root canal obturation and teeth without a post. In this case, success does not depend on the experience of the clinicians.

A straight correlation is observed in cases of teeth with a greater periapical radiolucency, the cases fail at a much higher rate (Mahmoud Torabinejad et al., 2009). The most important factor determining success is the effectiveness of the retrograde obturation and its impermeability (Raghavendra, Jadhav, Gathani, & Kotadia, 2017).

There are a few advantages of traditional techniques:burs and handpieces are cheap, ostectomy, osteotomy is fast, most of the time ostectomy is done but osteotomy is possible, the root surface is clean with less smear layer when a carbide bur is used and more smear layer when a diamond one is used.

Disadvantages are: usually, surgical straight, fast and slow handpieces have no light at the end, burs can engage and damage soft tissue and nerves, there is less visibility for root resection and retrograde preparation due to the bulky head of the handpiece, due to the size of the handpiece access to distal areas may not be so easy, the irrigating solution is water or distilled water from the dental unit, for the whole procedure, a set of 3-4 burs is used, most burs for fast handpieces are short and may not reach lingual or lingually positioned roots, fast handpieces may lead to tissue emphysema and complications, fast bone resection without cooling may lead to bone necrosis due to higher temperatures

Preparation of the apex with the use of rotary burs and the micro-handpiece poses the following problems to the operator: access to the root tip is difficult, with limited root space and working field., high risk of perforations of the lingual root or preparation which do not follow the original channel anatomy, insufficient depth and retention of retrograde obturation, root resection opens more dentine tubules, which can be reinfected, isthmuses can not be well prepared and the necrotic tissue in them, can not be removed (Kim & Kratchman, 2006), (Hsu & Kim, 1997).

Purpose of retrograde preparation

The purpose of retrograde preparation is to remove part of the intracanal obturation, to allow removal of irritants or the leaking apical delta that has not been treated. The retrograde cavity must be obturated as hermetically as possible with material that does not leak (Seedat HC, Van der Vyver PJ, 2018). The ideal retrograde preparation can be defined as Class 1 with a depth of 3 mm and walls, parallel with the anatomical profile of the root canal system (Kim & Kratchman, 2006). At an average root canal length of 13 ± 2, by apical resection and retrograde preparation, 50% of the root canal system is processed.

Richman first introduced ultrasonic tips in endodontics in 1957, using a modified ultrasonic periodontal scaler for root canal preparation and apicectomy. Several authors report better operational control and reduced risk of perforation due to increased ability to retain a central position in the canal, compared to microhandpieces and burs (Kim & Kratchman, 2006), (De Paolis, Vincenti, Prencipe, Milana, & Plotino, 2010).

Wuchenich G et al.(Wuchenich, Meadows, & Torabinejad, 1994)compared retrograde cavities prepared with conventional micromotors or ultrasonic tips by electron microscopy. They found that the latter have a cleaner/less smear layer/and deep root preparation, which allows the obturation to persist. They successfully disinfected the root by removing the infected dentine. When comparing different methods for retrograde preparation, it is found that lasers leave the thinnest dentinal walls. With the help of ERCR: YSGG laser and rotary instruments the best adaptation between the orthograde root canal obturation and the dentine walls is observed(Camargo Villela Berbert et al., 2010). However, with the use of ultrasonic tips, Saunders WP et al. notices the formation of cracks in the walls of the cavity, which increases the risk of apical permeability(Kim & Kratchman, 2006). Layton CA et al. suggest that the cause of cracks and increased leakage is the dehydrated and demineralized teeth that they use, which are prone to fracture formation. They used steel tips on extracted teeth and evaluated cracks that were created during resection or after the root canal preparation, with ultrasonic instruments. Teeth with retrograde preparation, have more cracks compared to teeth with root resection only. More microfractures are observed when the ultrasound was used with greater power (Layton, Marshall, Morgan, & Baumgartner, 1996). This is also confirmed by Waplington et al.(Waplington, Lumley, Walmsley, & Blunt, 1995) Because the above authors used extracted teeth, others suggested the use of carcasses and found that the ultrasonic tips did not lead to statistically significant more microfractures, and did not observe similar ones with root resection or retrograde preparation(Kim & Kratchman, 2006). It is assumed that the periodontal ligament and bone distribute part of the stress, vibration and thus reduce cracks. This is also evident in a study in which impressions from the root were taken with vinyl polysiloxane and subsequently examined under an electron microscope. Minor fractures were found (Calzonetti, Iwanowski, Komorowski, & Friedman, 1998). Most ultrasonic tips used in the past are smooth and from stainless steel. Those with a diamond coating minimise cracks and remove dentine faster by decreasing the contact time with the root surface(Gutmann, 2014). The diamond-coated tips are made for faster preparation. Studies between steel ultrasonic tips and those with diamond coating do not indicate significant differences in preparation and microfractures. However, those with diamond coating lead to much more striations and rougher surface. Cases have 82% success after 1 year of observation (Thomas Von Arx & Kurt, 1999).

New types of ultrasonic tips, with zirconium, have a smaller size since it is directly plugged into the tip, while the diamond coating is placed onto it and makes it wider. Zirconium tips are smoother and have more difficulty removing gutta-percha which is still used as the main obturating material. SW Navarre, R Steiman compared the diamond KiS tips, with others steel-coated CT-5 and found that the first removed guttapercha and prepare retrograde cavity much faster(Kim & Kratchman, 2006), (Navarre & Steiman, 2002). In conclusion, we can say that the ultrasonic tips radically changed periapical endodontic surgery.

Comparison of ultrasonic with traditional methods

Several authors compare the ultrasound with traditional methods of preparation and evaluate their microleakage(Кузманова Я, Никифорова Х, 2013), (Радева Е, Узунов Ц, 2014)(Радева Е, Узунов Ц, Иванов И, 2016). They find that the smallest permeability occurs when MTA is used, regardless of the method used and resection angle of the apex. Other authors compare (Testori, Capelli, Milani, & Weinstein, 1999)traditional techniques with ultrasound in a randomized, controlled and prospective study, and IRM as retrograde obturation. The ultrasonic techniques were successful in 95% of cases while traditional in 65%.(Bader & Lejeune, 1998) A similar retrospective study, without clear criteria for inclusion and exclusion, reported 68% success with traditional techniques and 85% with ultrasound preparation. The authors find up to 17% difference. This can be explained because with traditional techniques amalgam is used mainly as retrograde obturating material, whereas in the case of ultrasound techniques SuperEBA, Intermediate Restorative Material(IRM) or other newer materials are used Testori et al. 1999 (Kim & Kratchman, 2006). These results are comparable to the studies of Dorn SO, Gartner AH (1990),

which for a period of 6 to 10 years, had greater success with zinc oxide eugenol materials in comparison to amalgam (Kim & Kratchman, 2006).

Many authors give different results for the success of eugenol based materials, such as IRM and SuperEBA. Their research shows that ultrasonic cavity preparation leads to significantly greater clinical success, which ranges from 17 to 30%, more than with traditional techniques(Радева Е, 2013).

Ultrasound without a microscope

Study results should be carefully compared and many factors need to be taken into account. Prospective clinical trials are needed to investigate the success of one type of technique, equipment material or another. This will allow for better case selection and achieve results that are stable and repeatable, as well as assess the skills of the operator(Tsesis, Faivishevsky, Kfir, & Rosen, 2009). Studies should be conducted with a strict selection of criteria so that results can be shown and repeated in practice. von Arx T, Gerber C, Hardt N 2001 use ultrasound without a microscope and after a year show 88% success when using SuperEBA. They exclude cases with advanced periodontitis but do not have clear criteria for inclusion(T. von Arx, Gerber, & Hardt, 2001).

Another prospective study worth mentioning is that of Zuolo ML et al. 2001(Zuolo, Ferreira, & Gutmann, 2000), which includes endodontic lesions only, PPD less than 7 mm and exclude lesions that are with one or two missing cortical plates. Healing after 1 year and after 4 years is successful in 91.2%. The study does not include the use of a microscope, but there is fibre-optic transillumination light. Cases, where molars are operated, have a higher rate of failure. These results are similar to Testori T et al. 1999(Testori et al., 1999) which use microsurgical instruments but do not use a microscope. These authors and others have not reported isthmuses being found in the molars.

Two other researchers use loops, ultrasonic tips and SuperEBA. They do not have strict inclusion criteria but exclude teeth with compromised endo-periodontal status. They also do not mention isthmuses in their studies. They compare their results to those of Friedman S, Lustmann |J, Shaharabany V. (Kim & Kratchman, 2006), (Friedman, Lustmann, & Shaharabany, 1991), and believe that they have poorer results because they do not use ultrasound for retrograde preparation. Wang N, Knight K, Dao T(2004)(Wang, Knight, Dao, & Friedman, 2004) reported a 74% success rate in 94 cases using ultrasonic tips and various materials for retrograde obturation (amalgam with varnish, SuperEBA, composite and MTA). Those results can be attributed to the use of amalgam and the root resected at an angle. Also, there is no mention of isthmuses in distal teeth, although they studied over 58 teeth. Research shows that successful cases can significantly increase when using ultrasonic retrograde preparation and biologically tolerable materials.

The systematic literature reviews summarize the qualities of the basic materials for retrograde cavity obturation (Радева Е, 2013), (TorabinejadM, Parirokh, & Dummer, 2018). They should be: biocompatible, stable, not resorbable, impervious to oral or periapical fluids, easy to handle, promote periodontal and bone healing, easy to handle, be inexpensive. Their efficiency decreases in reverse order in the following way-composites, MTA, glass ionomer cements(GIC), amalgam, guttapercha, IRM, SuperEBA. Some reviews give better results for MTA and guttapercha but fail to find that one material is significantly better than the other Xiangyu MA et al. (2016)(Ma et al., 2016). Most studies differ in their protocols, resulting in many and varied results, leading to conflicting in vivo and in vitro data on the use of the same or different materials(Torabinejad M et al., 2009),("Evidence-Based Review of Clinical Studies on Surgery," 2009).

Endoscopy

The endoscope can be used for endodontic surgery alone,(Печалова П. Бакърджиев А, 2011) (T. Von Arx, Steiner, & Tay, 2011)in combination (Thomas von Arx, Frei, & Bornstein, 2003)with a microscope or magnification(Del Fabbro & Taschieri, 2010). An endoscope is particularly useful in posterior teeth, where access is difficult or on palatally located roots, where there is no direct vision with the microscope, or indirect with the microsurgical mirror (Печалова П. Бакърджиев А, 2011), (Thomas von Arx et al., 2003). In cases where an endoscope is used, a greater success rate is achieved. There is better detection of the apical end of the root canal system, its anatomical

features especially after apical resection. The results are better than with microsurgical mirrors or loops only, although there is no statistically significant difference in success rates between the two groups(Del Fabbro & Taschieri, 2010). Some studies have shown that endoscopic operations have greater success than those conducted without magnification, with loops only or micro-instruments. More randomized and large-scale studies are needed for more definite results. It is also necessary to assess whether the use of magnification with different techniques can lead to more predictable and successful results(Tsesis et al., 2009). Studies related to the use of endoscope show success rate from 91% to 93% within one year and 90% in the two-year follow-up(Taschieri, Del Fabbro, Testori, & Weinstein, 2007). T von Arx and colleagues (T. Von Arx et al., 2011) detect with an endoscope the presence of the so-called sclerotic or "frosted dentin", or "butterfly effect", after root resection. It is a good prognostic factor for treatment success since in teeth where it is present there is a greater risk of fracturing bucco-lingually, less adhesion of the sealer mesiodistally and correspondingly greater micro permeability of the root canal obturation. Accordingly, such teeth would be more successful for apical hermetisation by root resection with a laser and with bioceramic sealer due to their sealing and obturating properties.

Other factors that are detected with the help of an endoscope, and which can influence the success or predict it are tooth position-less success in molars, without statistically significant differences between premolars and frontal teeth, presence of isthmuses, fracture lines(Del Fabbro et al., 2016).

Cases without the presence of pain or symptoms with a lesion less than 5mm and dense root obturation show a higher success rate(Thomas von Arx, Peñarrocha, & Jensen, 2010). There are no randomized clinical trials with a follow-up period greater than two years to show a significant difference between the use of the endoscope with: other methods; minimally invasive surgical access; different types of flaps; various methods for guided tissue and bone regeneration; lasers, bioceramic sealers. The endoscope is mainly used with zinc-oxide-reinforced cement-SuperEBA, MTA, as it has not been clinically studied with apical resection only and no retrograde obturation.

Piezosurgery

In his review, Abella F et al. (Abella, De Ribot, Doria, Duran-Sindreu, & Roig, 2014) Consider piezosurgery as a useful mean for apical osteotomy. The results show that it is a promising method with a wide field of development and provides new opportunities. The piezoelectric tip vibrates with a frequency of 25-35 kHz. The biggest advantage of this technology is: its precision; access to difficult to reach areas for osteotomy; less trauma to soft tissues; protects nerves and vessels; decreased bleeding; minimal thermal damage to bone, resulting in better healing. With the use of piezosurgical instruments, only gentle pressure and constant movement of the tip is needed. In general, the procedure takes more time than the use of rotary tools. However, patients have much less inflammation, oedema and need for pain medication in the postoperative period, due to the beneficial and physio therapeutic influence of ultrasound on bone healing. There are many types of tips of different sizes and shapes, which have different purposes. The same apparatus with different tips can be used for shaping a bone window, cutting the root tip, smoothing the root, retrograde preparation and curettage of the bone cavity(Strbac, Schnappauf, Giannis, Moritz, & Ulm, 2017). The limitations of the method are related to procedure time, acquiring skills to work with this technique, as well as its price. It is necessary to compare it with other surgical methodologies in controlled randomized trials(Gutmann, 2014).

Piezosurgery possesses a few advantages: there is good visibility due to the small size of the tips and the presence of light, most of the time osteotomy is done not ostectomy but both are possible, different tips can be used to cut the root tip and prepare it retrogradely, it does not engage soft tissue and protects nerves and membranes, irrigation solution is saline which creates good visibility and haemostasis, healing is improved due to the beneficial effect of ultrasound, 3 - 4 tips are used for the whole procedures, access is good due to the length of tips

Disadvantages are: unit and tips are expensive, technique requires more training, osteotomy/ ostectomy is slow compared to rotary techniques, root tip resection is slow compared to the rotary

technique, may displace guttapercha or cause cracks if used with higher power(Abella, De Ribot, Doria, Duran-Sindreu, & Roig, 2014).

Lasers

Lasers are used in dentistry for various procedures. Different laser systems have been used for endodontic surgery with limited benefits(Gutmann, 2014). Prototypes of CO2 lasers in dentistry have been used since 1988, CO2 or Nd: YAG lasers are not particularly suitable because they do not cut the bone and dentine efficiently. CO2 lasers lead to better haemostasis but do not significantly improve the healing process. Clinically CO2 lasers show success in 59% of cases. Greater survival was observed with single-rooted teeth and in those with good orthograde treatment. CO2 lasers lead to coagulation, carbonization and fusion of dentinal tissue. After their use, tissue carbonisation and traces in the cells are observed, but this does not affect healing negatively. Their side effects are sterilization, modification of the biomechanical properties of tissues and materials, biostimulation. Their use without focus leads to the sterilization of the apical zone, even without direct access to the tools to it. They lead to an increase in tissue resistance, to increased pH. However, their results do not differ significantly from the use of traditional techniques. With the use of CO2 lasers with different materials for retrograde obturation, the best results are observed when using amalgam, varnish and glass ionomers, and statistically significantly worse results when used with composite resin. This is most likely due to a change in the organic matrix. However, the use of CO2 lasers does not significantly affect marginal permeability and methylene blue penetration is observed in all materials and teeth. Its use causes a gap between root, wall and canal obturation(Kim & Kratchman, 2006), (Kimura, Wilder-Smith, & Matsumoto, 2000). CO2 laser increases temperature and may lead to shrinkage of bioceramic sealers due to water evaporation which will affect setting as well.

Nd: YAG lasers show less tissue healing with root resection compared to studies using rotary tools. A case of apical resection has been described, in which osteonecrosis of the jaw has been obtained after its use. This type of lasers leads to significantly less bacterial penetration and reduction of dentinal permeability compared to rotary tools. This is found with basic fuchsin and methylene blue, even when 2 mm apical resection is done and retrograde obturation is with amalgam. Some authors, however, do not detect differences in permeability between apical resection made with burs or Er: YAG lasers and then treated with Nd: YAG lasers. Pozza DH, Fregapani PW, Xavier CB. et al.(Pozza, Fregapani, Xavier, Weber, & Oliveira, 2009.)find that Nd: YAG laser has the best sealing ability compared to CO2 or Er: YAG laser but it leads to tissue carbonisation. When obturating teeth with gutta-percha and sealer and a 3mm retrograde resection with Nd: YAG is done, zones of melting and recrystallisation are visible under an electron microscope. Zones are not homogeneous and some of them look like they were not affected by the laser. Nd: YAG laser has been investigated in combination with MTA as retrograde material, as well as without retrograde obturation, only with apical resection. The laser leads to contraction of root canal obturation when it is used before the placement of the retrograde filling, and later it shrinks it as well. There is a greater gap between the guttapercha and the cavity walls. Nd: YAG leads to the best sealing of dentinal tubules, as well as to their obliteration. This effect has been investigated with a radiating X-ray spectrometry and is probably due to loss of calcium ions and shrinkage of tissues and materials. This effect and its clinical influence have not been studied enough. Clinically Nd: YAG lasers are used to treat periapical lesions through the fistula canal. Stable results, reduced microbiota and no symptoms are achieved 18 months later. They can also be used in the root canal, for reducing microbiota volume and results are confirmed by other authors.(Birang, Kiani, Shokraneh, & Hasheminia, 2015).

A similar effect can be observed with Er: YAG lasers, but it is to be thoroughly investigated. Electronic microscopy indicates that it leads to an irregular surface, compared to rotary instruments, plasticized gutta-percha and unequal adaptation of the obturation to cavity walls. The simultaneous use of Nd: YAG lasers directly, shows crystallization, a fusion of dentine and cement, and indirectly leads to less pronounced effects(Duarte, Domingues, Matsumoto, Padovan, & Kuga, 2007).

Er: YAG lasers are used for periapical surgery because they do not cause vibration, discomfort, lead to a bacterial reduction, cause less stress to patients. Their properties to seal the dentinal tubules vary depending on their power settings (Mohammadi, Jafarzadeh, Shalavi, Kinoshita, & Giardino, 2017), (Stübinger et al., 2007). They can cut bone and dentine, injure soft tissue and bone less, pollute and cause tissue carbonization. Their use does not result in greater complications in the postoperative healing process. One hypothesis is that Er: YAG lasers enhance bone healing through stimulation of platelet-derived growth factor secretion (PDGF) (Kesler, Shvero, Tov, & Romanos, 2011). Others, on the contrary, find that use of burs leads to better bone healing compared to Er: YAG laser,(Martins, Puricelli, Baraldi, & Ponzoni, 2011). When comparing rotary burs, ultrasonic tips, zirconium tips and Er: YAG lasers for apical resection and retrograde preparation, statistically significant differences in microfractures are not detected. It is found that lasers and carbide burs lead to a smoother root surface, compared to ultrasonic tips or diamond burs for apical resection. In combination with various sealers Er: YAG lasers show less micropermeability, with the superiority of epoxy resins over zinc oxide eugenol-sealers. Bioceramic sealers need to be further investigated for both orthograde and retrograde obturation in combination with different types of lasers.

Most cases of periapical surgery have failed due to increased dentinal permeability and micropermeability of materials for retrograde obturation (Torabinejad M et al., 2009). S Gouw-Soares et al. 2001 indicate that treatment of the root tip leads to the formation of a smear layer in which bacteria and their antigens can be included. The treatment of the root tip with a laser indicates significantly less micro permeability and lack of a smear layer, compared to rotary tools. The CO2-treated laser roots indicate recrystallization of dentine, fusion and sealing of the dentinal tubules, while those with Er: YAG are lacking this. Er: YAG, Nd: YAG and Ga-Al-as show 3-year stable results in periapical surgery, with a laser used at each stage of the procedure, and retrograde obturation has not been performed(Gouw-Soares, Tanji, Haypek, Cardoso, & Eduardo, 2001). Root resection is slower with laser, but at level 200MJ/300ms or 380MJ/100ms is acceptable. Er: YAG lasers can be successfully used for the preparation of Class 1, with a depth of 3mm, but in clinical conditions, it would be difficult due to the size of the laser head and the length of its tip. This type of lasers can be safely and successfully used for root resection, especially in pulse mode, since they do not lead to an increase in tissue temperature of. Pulse mode of 50 μs is the safest and most rapid for root resection(Grgurević et al., 2005).

Waterlase performs retrograde cavities successfully on extracted teeth. When used with MTA, greater micro permeability is observed compared to cyanoacrylate. This may be explained by the viscosity of the materials. Compared to the laser group ultrasound gives a little more cracks and statistically significantly more fracturing-23% of the root surface. In other studies, a little more 28% fractures of the root surface are observed. Some authors recommend the use of ultrasonic tips instead of laser preparation and resection of the root tip(Wallace, 2006).

There are different ways to use Er: YAG laser, with different techniques or other lasers. The use of Er: YAG, with Nd: YAG shows very good results, while that of Er: YAG with ultrasonic retrograde preparation and MTA, moderate in success. The best results, however, are in apical resection with burs and Nd: YAG lasers(Pozza et al., 2009).

Compared to traditional surgical techniques, the Er: YAG laser with the help of a microscope shows significantly better remedial parameters and a better quality of life for patients treated with it. Li-Ling Yu(Ling Yu, 2017) indicates that the Er: YAG laser can be used for any stage of periapical surgery, using minimally invasive vertical access. He does not apply a retrograde filling, but an isthmus rarely occurs in front teeth. A question arises whether this applies to distal teeth. When treated with Er: YAG laser tissues show less charring, less thermal damage to soft tissue and bone, compared with other lasers. All these results are also confirmed by the reviews of Mohamadi Z et al. (Mohammadi et al., 2017), (Mohammadi, 2009).

There is no research from a randomized clinical trial. The clinical results of the studies with the use of Er: YAG laser systems have mixed results. Lasers can be used for osteotomies and root resection, but the procedure requires more time than with burs. The laser can promote faster

healing and better postoperative results according to researchers, which, however, is not categorically proven. Retrograde preparation can be made with a laser, but clinically it is difficult if we want to maintain a minimal size osteotomy. It is still easier to use ultrasonic tips for retrograde obturation(Stübinger et al., 2007).

There are no enough clinical or animal studies to show advantages of the laser over other methods or in combination with various microsurgical techniques. Most studies are cohort and single cases, with lack of cohort prospective randomized clinical trials. Lasers possess a few advantages: disinfection of the surgical field from soft tissues, teeth and bone, the laser can melt the dentinal tubules and close them, guttapercha can be melted and seal the root end, it can retrogradely prepare the root tip but the head is bulky and access may not be so easy, one tip may be used for all stages but usually, 5-6 are used, irrigation solution is distilled water

Disadvantages are: unit and tips are expensive, visibility is comparable to rotary technique due to the size of the head, there is no light at the end of the handpiece head, usually, there is ostectomy not osteotomy, ostectomy is the slowest from all three methods, root resection is the slowest from all three methods, tips are short and may not reach lingually placed roots, may cause more inflammation and swelling of tissues due to charring, necrosis, release of histamines(Stübinger et al., 2007).

Healing outcome of Endodontic microsurgery and unresolved problems

Some numerous studies and reviews show success rate or failure in periapical endodontic surgery The main issue that emerges for clinicians is -Does the microsurgical technique give better success compared to traditional methodology? Ideally, it is necessary to conduct clinical studies with traditional techniques, and in another group with microsurgical techniques. However, it would not be ethical to conduct such a study, knowing that traditional techniques have a high failure rate(Kim & Kratchman, 2006), (Kohli, Berenji, Setzer, Lee, & Karabucak, 2018).

Methods for determining the type of the periapical lesion are sensitive but not very specific. It is necessary to research non-invasive or less invasive methods for definitive periapical diagnosis.

The question that still remains is which bacterial flora in the root canal is the main cause of periapical lesions and which extra-radicular biotype is causing persistent lesion not affected by non-surgical treatment. Based on that data indications for periapical surgery could be changed as well as predictability of treatment prognosis and outcomes.

Surgical endodontic treatment is studied mainly with traditional techniques. Different microsurgical techniques should be compared for a period of more than 2 years. Magnification in modern endodontics is a necessity, which is why different microsurgical techniques, as well as rotary tools, piezosurgical and laser methods, need to be compared with it. It is necessary to study the different methods of magnification-magnifying loops, endoscope, microscope and how or whether they influence the final success since current studies and overviews do not show a big difference with greater magnification(Del Fabbro & Taschieri, 2010).

Bioceramic materials, both for orthograde and retrograde obturation and their permeability after different techniques should be studied more(Raghavendra et al., 2017). They should be compared with MTA, which is considered to be the gold standard. It should be determined whether newer materials outperform older ones it in qualities, manipulation, fewer side effects, cost.

The possibility of improved minimally invasive access should be assessed. The design of the flap and the size of the osteotomy should be tested for their effect on the final treatment result. Different techniques, methods, materials and their influence on perfusion, oxygenation, permeability of vessels, flaps and bone should be assessed objectively, employing various methods of diagnosis. It should be studied whether the use of different types of materials for orthograde obturation, especially bioceramics, would lead to a change in apical permeability and how. Based on this and the use of different techniques, especially with lasers, it is necessary to clarify the question whether only apical curettage and treatment of the apex, without resection, will be enough or curettage with apical resection, but no retrograde preparation and obturation can suffice. The effect of lasers on isthmuses and their sealing abilities, as well as their healing effect, is not sufficiently studied.

Research on local haemostasis has to be developed in the direction of grafts which can be used with or without membranes, for guided tissue and bone regeneration.

There is a need for the conduct of clinical, controlled, randomized, prospective studies, with a high degree of evidence and repeatability of protocols and results with the help of microsurgical techniques.

Conclusion

Endodontic surgery is constantly evolving. More and methods, materials and techniques are being added that complement biological postulates with clinical successes. More prospective clinical studies should be done that have stable and repetitive results in practice. MTA is a material that has proven itself, but with the introduction of other bioceramics, it is necessary to investigate their properties. The literature reviews show much greater success and survival of teeth treated with microsurgical techniques. Improving periapical surgery and with the success of the orthograde treatment, the survival rate of teeth increases. Both complement each other. The preservation of natural teeth is our goal. The success that could be achieved is the treatment of all teeth with combined endo periodontal lesions.

Bibliography

Abella, F., De Ribot, J., Doria, G., Duran-Sindreu, F., & Roig, M. (2014, March). Applications of piezoelectric surgery in endodontic surgery: A literature review. *Journal of Endodontics*. https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.11.014

Bader, G., & Lejeune, S. (1998). Prospective study of two retrograde endodontic apical preparations with and without the use of CO2 laser. *Endodontics & Dental Traumatology*, *14*(2), 75–78. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9558519

Birang, R., Kiani, S., Shokraneh, A., & Hasheminia, S. M. (2015). Effect of Nd: YAG laser on the apical seal after root-end resection and MTA retrofill: a bacterial leakage study. *Lasers in Medical Science*, *30*(2), 583–589. https://doi.org/10.1007/s10103-013-1370-x

Calzonetti, K. J., Iwanowski, T., Komorowski, R., & Friedman, S. (1998). Ultrasonic root end cavity preparation assessed by an in situ impression technique. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *85*(2), 210–215. https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90428-0

Camargo Villela Berbert, F. L., de Faria-Júnior, N. B., Tanomaru-Filho, M., Guerreiro-Tanomaru, J. M., Bonetti-Filho, I., Leonardo, R. de T., & Marcantonio, R. A. C. (2010). An in vitro evaluation of apicoectomies and retropreparations using different methods. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *110*(4), e57–e63. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.03.004

De Paolis, G., Vincenti, V., Prencipe, M., Milana, V., & Plotino, G. (2010). Ultrasonics in endodontic surgery: a review of the literature. *Annali Di Stomatologia*, *1*(2), 6–10. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22238704

Del Fabbro, M., Corbella, S., Sequeira-Byron, P., Tsesis, I., Rosen, E., Lolato, A., & Taschieri, S. (2016, October 19). Endodontic procedures for retreatment of periapical lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005511.pub3

Del Fabbro, M., & Taschieri, S. (2010). Endodontic therapy using magnification devices: A systematic review. *Journal of Dentistry*, *38*(4), 269–275. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2010.01.008

Duarte, M. A. H., Domingues, R., Matsumoto, M. A., Padovan, L. E. M., & Kuga, M. C. (2007). Evaluation of apical surface roughness after root resection: a scanning electron microscopic study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *104*(6), e74–e76. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.07.012

Evidence-Based Review of Clinical Studies on Surgery. (2009). *Journal of Endodontics*, *35*(8), 1094–1110. https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.05.012

Fernández-Yáñez Sánchez, A., Leco-Berrocal, M. I., & Martínez-González, J. M. (2008). Metaanalysis of filler materials in periapical surgery. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, *13*(3), E180-5. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305439

Friedman, S., Lustmann, J., & Shaharabany, V. (1991). Treatment results of apical surgery in premolar and molar teeth. *Journal of Endodontics*, *17*(1), 30–33. https://doi.org/10.1016/S0099-2399(07)80158-0

Gouw-Soares, S., Tanji, E., Haypek, P., Cardoso, W., & Eduardo, C. P. (2001). The Use of Er:YAG, Nd:YAG and Ga-Al-As Lasers in Periapical Surgery: A 3-Year Clinical Study. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, *19*(4), 193–198. https://doi.org/10.1089/104454701316918961

Grgurević, J., Grgurević, L., Miletić, I., Karlović, Z., Krmek, S. J., & Anić, I. (2005). In vitro study of the variable square pulse Er:YAG laser cutting efficacy for apicectomy. *Lasers in Surgery and Medicine*, *36*(5), 347–350. https://doi.org/10.1002/lsm.20168

Gutmann, J. L. (2014). Surgical endodontics: past, present, and future. *Endodontic Topics*, *30*(1), 29–43. https://doi.org/10.1111/etp.12058

Hsu, Y. Y., & Kim, S. (1997). The resected root surface. The issue of canal isthmuses. *Dental Clinics of North America*, *41*(3), 529–540. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9248689

Kesler, G., Shvero, D. K., Tov, Y. S., & Romanos, G. (2011). Platelet derived growth factor secretion and bone healing after ErYAG laser bone irradiation. *Journal of Oral Implantology*, *37*(SPEC. ISSUE), 195–204. https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-09-00120.1

Kim, S., & Kratchman, S. (2006). Modern endodontic surgery concepts and practice: a review. *Journal of Endodontics*, *32*(7), 601–623. https://doi.org/10.1016/j.joen.2005.12.010

Kim, S., & Kratchman, S. (2017). *Microsurgery in Endodontics*. *Microsurgery in Endodontics* (1st ed.). John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/9781119412502

Kimura, Y., Wilder-Smith, P., & Matsumoto, K. (2000). Lasers in endodontics: a review. *International Endodontic Journal*, *33*(3), 173–185. https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.2000.00280.x

Kohli, M. R., Berenji, H., Setzer, F. C., Lee, S. M., & Karabucak, B. (2018, June 1). Outcome of Endodontic Surgery: A Meta-analysis of the Literature—Part 3: Comparison of Endodontic Microsurgical Techniques with 2 Different Root-end Filling Materials. *Journal of Endodontics*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.02.021

Layton, C. A., Marshall, J. G., Morgan, L. A., & Baumgartner, J. C. (1996). Evaluation of cracks associated with ultrasonic root-end preparation. *Journal of Endodontics*, *22*(4), 157–160. https://doi.org/10.1016/S0099-2399(96)80091-4

Ling Yu, L. (2017). Multiple Applications with Er:YAG Laser in Apicoectomy - A Clinical Case Report. *Dentistry*, *7*(12), 1–5. https://doi.org/10.4172/2161-1122.1000463

Ma, X., Li, C., Jia, L., Wang, Y., Liu, W., Zhou, X., … Huang, D. (2016). Materials for retrograde filling in root canal therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005517.pub2

Martins, G. L., Puricelli, E., Baraldi, C. E., & Ponzoni, D. (2011). Bone healing after bur and Er:YAG laser ostectomies. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *69*(4), 1214–1220. https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.02.029

Mohammadi, Z. (2009). Laser applications in endodontics: an update review. *International Dental Journal*, *59*(1), 35–46. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19323310

Mohammadi, Z., Jafarzadeh, H., Shalavi, S., Kinoshita, J.-I. I., & Giardino, L. (2017). Lasers in apicoectomy: A brief review. *J Contemp Dent Pract*, *18*(2), 170–173. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2010

Navarre, S. W., & Steiman, H. R. (2002). Root-end fracture during retropreparation: A comparison between zirconium nitride-coated and stainless steel microsurgical ultrasonic instruments. *Journal of Endodontics*, *28*(4), 330–332. https://doi.org/10.1097/00004770-200204000-00018

Peterson, J., & Gutmann, J. L. (2001). The outcome of endodontic resurgery: a systematic review. *International Endodontic Journal*, *34*(3), 169–175. https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.2001.00375.x

Pozza, D. H., Fregapani, P. W., Xavier, C. B., Weber, J. B. B., & Oliveira, M. G. de. (2009.). CO(2), Er: YAG and Nd:YAG lasers in endodontic surgery. *Journal of Applied Oral Science : Revista FOB*, *17*(6), 596–599. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20027433

Raghavendra, S. S., Jadhav, G. R., Gathani, K. M., & Kotadia, P. (2017). Bioceramics in endodontics - a review. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, *51*(3 Suppl 1), S128–S137. https://doi.org/10.17096/jiufd.63659

Seedat HC, Van der Vyver PJ, de W. F. (2018). Micro endodontic surgery part 2:Root end filling materials- Aliterature review. *SADJ*, *73*(5), 336–342. https://doi.org/10.17159/2519-0105/2018/v73no5a2

Strbac, G. D., Schnappauf, A., Giannis, K., Moritz, A., & Ulm, C. (2017). Guided Modern Endodontic Surgery: A Novel Approach for Guided Osteotomy and Root Resection. *Journal of Endodontics*, *43*(3), 496–501. https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.11.001

Stübinger, S., Seitz, O., Landes, C., Bornand, C., Robert, S., & Zeilhofer, H. F. (2007). The Er:YAG laser in dentoalveolar surgery. *Schweizer Monatsschrift Für Zahnmedizin = Revue Mensuelle Suisse d'odonto-Stomatologie = Rivista Mensile Svizzera Di Odontologia e Stomatologia / SSO*, *117*(11), 1139–1143.

Taschieri, S., Del Fabbro, M., Testori, T., & Weinstein, R. (2007). Endoscopic periradicular surgery: A prospective clinical study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *45*(3), 242–244. https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2005.09.007

Testori, T., Capelli, M., Milani, S., & Weinstein, R. L. (1999). Success and failure in periradicular surgery: a longitudinal retrospective analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *87*(4), 493–498. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10225633

Torabinejad, M., Parirokh, M., & Dummer, P. M. H. (2018). Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview - part II: other clinical applications and complications. *International Endodontic Journal*, *51*(3), 284–317. https://doi.org/10.1111/iej.12843

Torabinejad, Mahmoud, Corr, R., Handysides, R., & Shabahang, S. (2009). Outcomes of Nonsurgical Retreatment and Endodontic Surgery: A Systematic Review. *Journal of Endodontics*, *35*(7), 930–937. https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.04.023

Tsesis, I., Faivishevsky, V., Kfir, A., & Rosen, E. (2009). Outcome of Surgical Endodontic Treatment Performed by a Modern Technique: A Meta-analysis of Literature. *Journal of Endodontics*, *35*(11), 1505–1511. https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.07.025

von Arx, T., Gerber, C., & Hardt, N. (2001). Periradicular surgery of molars: a prospective clinical study with a one-year follow-up. *International Endodontic Journal*, *34*(7), 520–525. https://doi.org/10.1046/j.1365-2591.2001.00427.x

Von Arx, T., Steiner, R. G., & Tay, F. R. (2011). Apical surgery: Endoscopic findings at the resection level of 168 consecutively treated roots. *International Endodontic Journal*, *44*(4), 290–302. https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2010.01811.x

von Arx, Thomas, Frei, C., & Bornstein, M. M. (2003). [Periradicular surgery with and without endoscopy: a prospective clinical comparative study]. *Schweizer Monatsschrift Fur Zahnmedizin = Revue Mensuelle Suisse d'odonto-Stomatologie = Rivista Mensile Svizzera Di Odontologia e Stomatologia*, *113*(8), 860–865. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14509171

Von Arx, Thomas, & Kurt, B. (1999). Root-end cavity preparation after apicoectomy using a new type of sonic and diamond-surfaced retrotip: A 1-year follow-up study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *57*(6), 656–661. https://doi.org/10.1016/S0278-2391(99)90424-X

von Arx, Thomas, Peñarrocha, M., & Jensen, S. (2010). Prognostic Factors in Apical Surgery with Root-end Filling: A Meta-analysis. *Journal of Endodontics*, *36*(6), 957–973. https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.02.026

Wallace, J. A. (2006). Effect of Waterlase laser retrograde root-end cavity preparation on the integrity of root apices of extracted teeth as demonstrated by light microscopy. *Australian Endodontic Journal*, *32*(1), 35–39. https://doi.org/10.1111/j.1747-4477.2006.00006.x

Wang, N., Knight, K., Dao, T., & Friedman, S. (2004). Treatment outcome in endodontics-The Toronto Study. Phases I and II: apical surgery. *Journal of Endodontics*, *30*(11), 751–761. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15505504

Waplington, M., Lumley, P. J., Walmsley, A. D., & Blunt, L. (1995). Cutting ability of an ultrasonic retrograde cavity preparation instrument. *Endodontics & Dental Traumatology*, *11*(4), 177–180. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7588341

Wuchenich, G., Meadows, D., & Torabinejad, M. (1994). A comparison between two root end preparation techniques in human cadavers. *Journal of Endodontics*, *20*(6), 279–282. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7931024

Zuolo, M. L., Ferreira, M. O., & Gutmann, J. L. (2000). Prognosis in periradicular surgery: a clinical prospective study. *International Endodontic Journal*, *33*(2), 91–98. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11307456

Кузманова Я, Нинкифорова. Х. Микропроницаемост при четири материала за апикално запечатване на коренови канали, (2), 138–145.

Никифорова Х, Тодоров Г, Златев Ст, Александров. С. (2015). линико-статистически аспекти на каналната заплънка при апикална остеотомия. *Дентална Медицина*, *5*(1), 68–76.

Печалова П. Бакърджиев А. (2011). Ранни постоперативни резултати след ендоскопски асистирана и конвенционална цистектомия при радикуларни кисти на челюстите-сравнителен анализ. *Български Медицински Журнал*, *5*(1), 60–65.

Радева Е, Узунов Ц, Иванов И, Генчев. Г. (2016). Изследване на маргиналната адаптация на пет вида материали. (сканиращо електронно микроскопско изследване). *Дентална Медицина*, (1), 18–26.

Радева Е, Узунов Ц, Костурков Д. (2014). Микропроницаемост при ретроградно запълване след апикална резекция(IN Vitro изследване). *Дентална Медицина*, (2), 116–123.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

НЕКРОТИЗИРАЩА СИАЛОМЕТАПЛАЗИЯ ПРИ ПАЦИЕНТ С БУЛИМИЯ: КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Маргарита Хаджиева, Георги Томов, Мария Мутафчиева
Медицински Университет Пловдив, Факултет по Дентална Медицина
Катедра Пародонтология и Заболявания на Оралната Лигавица

NECROTISING SIALOMETAPLASIA IN PATIENT WITH BULIMIA: CASE REPORT

Margarita Hadzhieva, Georgi Tomov, Maria Mutafchieva
Medical University of Plovdiv, Faculty of Dental Medicine
Department of Periodontics and Diseases of the Oral Mucosa

Abstract

Necrotizing sialometaplasia is a benign, self-limiting, necrotic-inflammatory lesion, affecting minor salivary glands, mainly the mucoserous glands of the hard palate. It is thought to be the result of an ischemic event of the vasculature supplying the salivary gland lobules. Identified risk factors include: alcohol abuse, smoking, drugs, traumatic injuries, recent surgery, systemic diseases, bulimia and anorexia have been described. The clinical and histological similarity between this entity and a malignant lesion implies a risk of unnecessary mistreatment. Therefore, clinicians and pathologists should be aware of this lesion as to avoid errors in the diagnosis and treatment of this benign pathologic condition. Necrtotizing sialometaplasia is a rare oral complication in bulimia. Possible predisposing factors are chemical irritation resulting from chronic vomiting. There may be a combination of mechanical and chemical factors, such as the low pH of the gastric contents and the use of fingers to mechanically induce vomiting. We report a rare case of palatal necrotizing sialometaplasia in woman with bulimia, accompanied by significant dental erosion of the maxillary teeth of the palatal surfaces owing to chronic self-induced vomiting.

Key words: necrotizing sialometaplasia; salivary glands; bulimia nervosa; eating disorders.

Въведение

Некротизиращата сиалометаплазия (НС) е доброкачествена, самоограничаваща се некротична лезия, засягаща слюнчените жлези. За първи път е съобщена през 1973г. от Abrams et al, описана като реактивен некротизиращ възпалителен процес, който засяга малките слюнчени жлези на твърдото небце. В класификацията дадена от СЗО за туморите на слюнчените жлези, тя се отнася към подгрупата на тумороподобните лезии. НС е изключително рядко срещана лезия, като в световната литература са съобщени само около 200 случая (Krishna, 2011; Garcia, 2012; Montes, 2015). Най – често засяга малките слюнчени жлези на твърдото небце, последвано от тези на долната устна и големите слюнчени жлези. На второ място по честота е локализацията ѝ на линията между твърдото и мекото небце,

като две трети от палатиналните лезии са едностранни, последвани от двустранните синхронни лезии. Може да обхване и местата където има жлезиста тъкан – носна кухина, буза, меко небце, ларинкс, трахея (Imai, 2013; Carlson, 2009; Rushinek, 2016). Демографски НС по – често се среща след 40-годишна възраст, при мъже, като едностранната ѝ локализация е по – честа от двустранната (Kumar, 2016). Въпреки че етиологията ѝ не е известна, като най – вероятна причина за възникването на лобуларната некроза на слюнчените жлези се приема развитието на исхемичен процес. Съобщава се за предразполагащи фактори като: съдово увреждане, травма от интубация, неадаптирана протеза, локална анестезия, инхалатори, местна лъчетерапия, директна травма от предмети или пръстите на ръцете с които се предизвиква повръщане, инфекциозни процеси на горните дихателни пътища, употреба на алкохол, цигари, кокаин (Solomon, 2007; Gilowski, 2014; Gatti, 2016). Некрозата протича в 4 морфологични стадия: некроза, улцерация, възстановяване и заздравяване. Диагнозата на НС е изключително затруднена поради клиничната и хистологичната ѝ прилика с плоскоклетъчния и мукоепидермоиден карцином (Janner, 2014; Cobanoglu, 2018; Alves, 2011). Представяме случай на НС на твърдото небце при пациент с булимия, при липсата на други предразполагащи фактори.

Клиничен случай

50 годишна жена Я. А. изпратена в катедра „Пародонтология и ЗОЛ“ постъпи с оплаквания за наличие на болезнена язва в областта на твърдото небце. Пациентката отчете двуседмична анамнеза на развитие на болезнена лезия, която е започнала като зачервяване на небцето, в последствие се е развил болезнен оток, който след време се е разкъсал и се е появила язвата. Храненето и преглъщането са затруднени и болезнени. От анамнезата не се установи история за употреба на алкохол, цигари, травми, проведени наскоро оперативни интервенции, както и инфекциозни или системни заболявания. В по – късен етап от прегледа, след по – обстоен разпит пациентката съобщи за склонност към преяждане, както и изграден навик за предизвикване на повръщане, чрез механичен натиск с пръста на ръката.
При екстраоралния преглед не се установи общо неразположение, лимфаденопатия, наличие на лицев оток, както и увеличени паротидни жлези. При огледа се забеляза типичния за булимиците симптом на Ръсел, разположен по дорзалната част на пръста на ръката. При интраоралния преглед в устната кухина, се установиха ерозии, локализирани по палатиналните повърхности на горните фронтални зъби, както и назъбени инцизални ръбове. Обективно се установи болезнена, единична, едностранна язва с неправилна форма по палатиналната лигавица на твърдото небце, и диаметър 1-3мм. Ръбовете ѝ са надигнати над повърхността на околната лигавица. При палпация не се установи индурация. Дъното на язвата е покрито от плътни сивкаво-бели мембрани.

Проведено е симптоматично лечение с прилагане на тъканен адхезив – Solcoseryl и изплакване на устната кухина с антисептични препарати (хлорхексидин в ниска концентрация и без съдържание на алкохол), 2-3 пъти дневно. Тя е насочена и към консултация с психолог. След първата седмица болката при хранене и преглъщане изчезна, като след шестата седмица лезията напълно регресира, без усложнения.

Фиг. 1 Преди лечение

Фиг. 2 Седмица след лечението

Дискусия

Некротизиращата сиалометаплазия е доброкачествен, самоограничаващ се, исхемично-некротичен процес, който може да обхване всяка една жлеза, локализирана в горния дял на храносмилателния тракт. Въпреки ,че точната етиология на НС не е напълно изяснена, се смята, че лезията е свързана с физико-химично или биологично увреждане на кръвоносните съдове, което причинява исхемични промени, водещи до лобуларен инфаркт на слюнчените ацини с некроза, възпаление, и развитие на метаплазия в слюнчените канали (Garcia, 2012). Възможните етиологични фактори могат да се класифицират като: предимно предразполагащи и предимно инициращи. Към първата група се отнасят васкулопатии, компроментиращи локалното кръвоснабдяване и/или дразнения, намаляващи защитните механизми на лигавицата. От друга страна травматизиращите фактори могат да имат физически, химичен или биологичен характер и също да предизвикат развитието на исхемичен процес. Инициращите фактори са най – често локални като: интубация, локална анестезия с вазоконстриктор, хирургични интервенции, неадаптирани протези, лъчетерапия, употреба на тютюн и кокаин и такива предизвикващи хронични повръщания и регургитации при хранителните разстройства (Janner, 2014; Garcia, 2012). Rye at al. съобщават че исхемията има по – голямо влияние в областта на задната част на твърдото небце, тъй като тя се кръвоснабдява само от клон на a. palatinus major, докато съседните области се снабдяват от множество съдове (Imai, 2013). При булимията в резултат на хроничното повръщане два фактора действат едновременно върху палатиналната лигавица. Единият е механичното дразнене от пръстите на ръката, с които се предизвиква повръщането, микротравмите и наляганeто от бързопреминаващата храна. Вторият е химичното дразнене от директното киселинно увреждане на стомашния сок върху палатиналната лигавица (Imai, 2013; Rushinek, 2016). Mignogna at al. смятат, че при булимията честите регургитации на стомашните киселини допринасят за повишената секреция на слюнка от малките слючени жлези в палатиналната област, което води до увеличена продукция на секреторни гранули от ацинарните клетки с последващо развитие на хипертрофия. Това състояние също може да бъде предразполагащ фактор за създаването

на локална исхемична област в малките слюнчени жлези в допълнение към механичното дразнение в тази зона при булимията (Rushinek, 2016). Повечето представени случаи на НС свързани с хранителни разстройства са при жени в млада възраст. Женския пол и младата възраст се противопоставят на получените демографски данни, според които некротизиращата сиалометаплазия принципно доминира при мъже – 65% от населението, и то в по – напреднала възраст (Janner, 2014).

Типичната клинична изява на тази лезия включва развитието на дълбока, болезнена язва на лигавицата, най – често на твърдото небце с ясно очертани граници, надигнати ръбове, с размери – 1-3,5 см., имаща бързо начало и бавно, прогресивно заздравяване. В някои случаи субакутните варианти могат да започнат като бързо нарастващ оток (Krishna, 2011; Montes, 2015). Хистологичните характеристики на НС показват връзка с нейната давност, а именно: при ранните лезии се наблюдава коагулационна некроза на ациниите и плоскоклетъчна метаплазия на слюнчените канали, а при късните стадии – реактивна фиброза (Solomon, 2007; Garcia, 2012). Диференциалната ѝ диагноза включва голям диапазон от злокачествени, улцеративни и ерозивни лезии. Те се класифицират още като: травматични, инфекциозни и неопластични. Сред тях са и лезиите, свързани с големите афти на Сутон, некротизиращ сиалоаденит, мукоепидермоиден карцином, туберкулозни, сифилистични язви, лезии при гъбични инфекции, срещащи се при имунокомпроментирани пациенти (Janner, 2014; Imai, 2013; Montes, 2015). При липсваща история за налична травма или споменати разстройства на храненето, едностранно засягане, нетипична еволюция на язвата по време на следващите посещения, клинични белези на малигненост трябва да се извърши хистопатологичен анализ за поставяне на точна диагноза.

В настоящия случай типичната еволюция на лезията – бързата поява на язвата и липсата на индурация по границите ѝ ни насочва към възпалително състояние, а не за инвазивен карцином. Некротичната дълбока язва, възникваща след възможна механична травма с последващо подуване на лигавицата е клинично съвместимо с НС. Липсата обща симптоматика у пациентката – умора, субфебрилна температура, кашлица я диференцират от туберкулозната язва. Това в съчетание с анамнезата, съобщенията за предизвиканите повръщания, установения симптом на Ръсел, както и ерозиите на твърдите зъбни тъкани с характерна форма, граници и локализация по палатиналните повърхности на горните фронтални зъби ни насочиха към доброкачествения характер на лезията, свързана с разстройство на храненето. Като ерозирания емайл е с равномерна повърхност, подобна на лъжица, със заоблени граници и назъбени режещи ръбове на фронталните зъби. При булимията честите регургитации на стомашни киселини химически увреждат оралната лигавица в съчетание с директните травматични фактори – наляганеto от хранителните частици и натиска от пръстите на ръцете, използвани за предизвикване на повръщанията са предразполагащи фактори за развитие на исхемичен процес на малките слюнчени жлези на твърдото небце и появата на некротизираща сиалометаплазия.

Клинично и хистологично НС прилича на плоскоклетъчния и мукоепидермоидния карцином, затова диагностичния процес трябва да включва задълбочена история на пациента, отчитането на всички предразполагащи фактори, както и последващи регулярни посещения през кратки интервали от време с цел проследяване на лезията. При съмнителна диагноза за злокачествен процес е показана инцизионната биопсия. Клиницистите и патолозите трябва да умеят да я разпознават, за да се избегнат грешки в диагностиката и лечението на тази доброкачествена лезия. След премахването на етиологичните фактори и провеждане на симптоматично лечение, некротизиращата сиалометаплазия оздравява

напълно за период от 4-8 седмици (Cobanoglu, 2018; Garcia, 2012). Денталния лекар трябва да направи взаимовръзката между оралната изява и наличното системно разстройство и да проведе подходящо екипно лечение със съответния специалист.

Библиография:

Alves M., D. Kitakawa at al. Necrotizing sialometaplasia as a cause of a nonulcerated nodule in the hard palate: a case report Oliveira Alves et al. Journal of Medical Case Reports 2011, 5:406

Carlson D. Necrotizing Sialometaplasia A Practical Approach to the Diagnosis Arch Pathol Lab Med. 2009;133:692–698

Cobanoglu B., S. Arslan at al. A rare case of necrotizing sialometaplasia of palate treated with intralesional steroid injection, mucosa June 2018, Volume 1, Number 1, 24-27

Garcia N., D. Oliveira at al. Necrotizing Sialometaplasia of Palate: A Case Report, Hindawi Publishing Corporation, Volume 2012, Article ID 679325

Gatti A., E. Broccardo at al. Case Report Necrotizing Sialometaplasia of the Hard Palate in a Patient Treated with Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, Hindawi Publishing Corporation Volume 2016, Article ID 9545861

Gilowski L., R. Wiench at al. Necrotizing sialometaplasia of the palatal mucosa in patient with history of anorexia: Review and case report, American journal of otolaryngology 35 2014 400-401

Imai T., M. Michizawa, Necrotizing Sialometaplasia in a Patient With an Eating Disorder: Palatal Ulcer Accompanied by Dental Erosion Due to Binge-Purging, J Oral Maxillofac Surg 71, 2013

Janner S.,V.Suter, Bilateral necrotizing sialometaplasia of the hard palate in a patient with bulimia: A case report and review of the literature, Quintessence Int 2014; 45:431-437

Krishna S.,B.Ramnarayan, Necrotizing sialometaplasia of palate: a case report, Imaging Science in Dentistry 2011; 41 : 35-8

Kumar L.,A.Muthukrishnan at al, Necrotising sialometaplasia at multiple sites: a therapeutic challenge to oral physicians BMJ Case Rep 2016. doi:10.1136/bcr-2016-216621

Montes C. at al. Review of the literature on necrotizing sialometaplasia and case presentation Quintessence Int 2015; 46:67-72

Rushinek H, N.Keshet at al, Necrotizing sialometaplasia related to vomiting and silastic ring vertical gastroplasty, Quintessence Int 2016; 47:147-150

Solomon L. M. Merzianu at al. Necrotizing sialometaplasia associated with bulimia: case report and literature review Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103:e39-e42.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXIV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ПРОБИОТИЦИ ВЪРХУ КЛИНИЧНИТЕ ПАРАМЕТРИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ПАРОДОНТИТ

Яна Дерменджиева*, Благовеста Янева*, Илиян Добрев, Михаела Михайлова***, Цветелина Юнгарева***, Золтан Уршев*****
***Катедра „Пародонтология и ЗОЛ“, ФДМ, МУ – Пловдив**
****Катедра „Микробилогия”,**
Университет по хранителни технологии-Пловдив
*****Лаборатория „Съхранение и охарактеризиране на култури” и „ДНК анализ“, Ел Би Булгарикум“ЕАД**

EXAMINATION OF PROBIOTIC APPLICATION ON CLINICAL PARAMETERS IN PERIODONTITIS TREATMENT

Yana Dermendzhieva, Blagovesta Yaneva, Iliyan Dobrev, Mihaela Mihailova, Cvetelina Yungareva, Zoltan Urshev
Department of periodontology and oral diseases, FDM, MU-Plovdiv
Department of microbiology, UFT – Plovdiv
Laboratory “Strain storage and characterization”and “DNA analysis”, LB Bulgaricum EAD

Abstract

Periodontal diseases are associated with microbial shifting from beneficial bacteria to pathogen bacteria. The aim of the present clinical study is to examine the changes in periodontal status after additional intake of probiotics to mechanical therapy. Materials and methods. 8 patient with chronic periodontitis were included in the study. Probing depth (PD), gingival recession (GR), clinical attachment level (CAL), full mouth plaque and bleeding score (FMPS, FMBS) were evaluated before, one and six months after periodontal instrumentation and probiotics intake. Patients were divided into 4 groups according the probiotic intake - L. bulgaricus LBB.B1054, S. Thermophilus 187/4, Bio Gaia prodentis and control group without probiotic. Results. All clinical parameters deceased significantly after therapy in all treatment groups. More clinical studies are needed to clarify and prove the necessity of additional probiotic intake to periodontal instrumentation.

Пародонтитът се характеризира като микробно-асоциирано, медиирано от организма възпаление, което води до загуба на пародонтално прикрепяне (Tonetti, 2018). Основно лечението на това заболяване се ръководи от инструментация на пародонталните джобове, която се осъществява по различни начини (Ioannou et al., 2009). В допълнение често се прилага системно или топикално медикаментозно лечение, включващо основно антибиотични препарати. Те водят до редица странични ефекти, както и до развитието на резистентност на микроорганизмите (Soares et al., 2012). Именно затова все повече

изследователи търсят алтернативни средства за допълнителна пародонтална терапия. Такива се явяват пробиотичните препарати.

Целта на настоящето клинично проучване е изследване влиянието на допълнителен прием на пробиотици върху промяната в клиничните параметри при лечение на пародонтит.

Материал и методи

В изследването са включени 8 пациента (4 мъже и 4 жени) на възраст над 26 г. с диагноза умерен хроничен пародонтит. На всички пациенти е снет пародонтален статус, който включва изследване на гингивата за цвят, консистенция и текстура и снемане на plaque index (PI), кървене при сондиране (BI), изследване на дълбочина на пародонталния джоб (PD), гингивална рецесия (GR), ниво на клинично прикрепяне (CAL). Клиничното изследване е проведено преди началото на терапията, един и шест месеца след това, като резултатите са отчитани с помощта на Florida сонда (Florida Probe Corporation, Gainesville, FL 32606 USA). На всички пациенти са проведени мотивация и инструкция за лична орална хигиена и инициlана хигиенна фаза от лечението на пародонтита по метода full mouth debridement + disinfection (Quirynen et al., 2006). Инструментирането на всички зъби в рамките на 24 часа е осъществено с ултразвуков апарат (Piezon Master 400, Myon, Switzerland) и Gracey кюрети (Hu Friedy, USA). След терапията не е назначаван антибактериален разтвор за жабурене в домашни условия и пациентите са разделени на случаен принцип в 4 групи:

- Двама получават пробиотик - *L. bulgaricus* LBB.B1054: $2{,}0x10^3$ cfu/g по 4,0 g (разработен за нуждата на настоящето клинично проучване от LB Bulgaricum EAD)
- Двама получават *S. thermophilus* 187/4: $1{,}0x10^9$ cfu/g по 4,0 g (разработен за нуждата на настоящето клинично проучване от LB Bulgaricum EAD)
- Двама получават утвърден пазарен продукт – Bio Gaia Prodentis®
- Двама не получават пробиотичен продукт - контролна група.

Резултати

За да се провери динамичната промяна на дълбочината на джобовете в различните етапи от изследването и при различните групи се изчисли статистическата значимост на данните за дълбочина на джобовете. Проверката показа, че джобовете намаляват статистически значимо във всички групи на първия и шестия месец спрямо базовото изследване (таблица 1).

Таблица 1. Динамични промени в дълбочината на джоба при сондиране (PD) в четирите изследвани групи при базовото изследване (0), след 1 месец (1) и след 6 месеца (6). C – контролна група, LBB – група, приемаща L. bulgaricus, ST – група, приемаща S. thermophilus, BG – група, приемаща пазарен продукт

PD	Брой	$\overline{x}$ ±S$\overline{x}$	X	Sig.(2-tailed) *p*
C – 0		3.27±1.68		
C – 1	318	3.07±1.84	0.50	*0.00*
C – 6		3.07±1.84	0.51	*0.00*
LBB – 0		2.87±1.38		
LBB – 1	318	2.59±1.30	0.62	*0.00*
LBB – 6		2.39±1.16	0.51	*0.00*

ST – 0		3.12±1.48		
ST – 1	318	2.83±1.45	0.56	*0.00*
ST – 6		2.61±1.48	0.55	*0.00*
BG – 0		2.98±1.42		
BG – 1	318	2.61±1.29	0.56	*0.00*
BG - 6		2.65±1.36	0.53	*0.00*

Бяха отчетени и резултатите за нивото на клиничен атачмънт в четирите групи при трите етапа на изследване – базово, първи и шести месец. Установи се статистически значимо намаление на стойността на нивото на клиничен атачмънт на първия и шестия месец спрямо базовото изследване ($p<0.05$) . Редукцията на стойността на CAL и съответно печалбата на клиничен атачмънт се наблюдава и в четирите изследвани групи – приемащите L. bulgaricus, приемащите Str. thermophilus, приемащите пазарен продукт и контролата, която не приема пробиотик. Резултатите са посочени в таблица 2.

Таблица 2. Промени в нивото на клиничен атачмънт (CAL) в четирите изследвани групи при базовото изследване (0), след 1 месец (1) и след 6 месеца (6). С – контролна група, LBB – група, приемаща L. bulgaricus, ST – група, приемаща S. thermophilus, BG – група, приемаща пазарен продукт

PD	**Брой**	$\overline{x}$ **±S**$\overline{x}$	**F**	**Sig.(2-tailed)** ***p***
C – 0		3.79±1.79		
C – 1	348	3.47±1.86	15.83	*0.00*
C – 6		3.18±1.44	15.30	*0.00*
LBB – 0		3.24±1.43		
LBB – 1	348	2.88±1.52	15.23	*0.00*
LBB – 6		2.59±1.19	13.00	*0.00*
ST – 0	330	4.14±1.96		
ST – 1		3.57±1.83	22.27	*0.00*
ST – 6		3.43±1.93	9.12	*0.00*
BG – 0		3.54±1.54		
BG – 1	318	3.03±1.46	9.45	*0.00*
BG - 6		3.11±1.48	9.68	*0.00*

Резултатите от изследването на индексите за кървене и плака са обработени с Anova тест (таблици 3 и 4).Те демонстрират статистически значима разлика в случаите на кървене в края на първия месец, спрямо базовото измерване за всички четири групи. В края на шестия месец, резултатите на групите, приемащи пробиотик, отново са статистически значимо различни от базовото измерване. Резултатите от измерванията на контролната група не показват статистически значимо изменение спрямо базовото измерване (таблица 3).

Таблица 3 и 4: ANOVA тест за статистически значимо различие между регистрирано кървене в края на първия месец и шест месеца след лечението спрямо базовото измерване

група	**F**	***p***
ST_1	7.29	*0.01*
ST_6	2.65	0.10

LBB_1	5.47	*0.02*
LBB_6	0.73	*0.39*
BG_1	0.81	0.37
BG_6	4.51	*0.03*
CT_1	34.64	*0.00*
CT_6	1.93	0.17

Резултатите относно плаковия индекс от проведения Anova тест, демонстрират липса на статистически значимо разлика в случаите на регистрирана плака в края на първия месец и в края на шестия месец, спрямо базовото измерване за три от изследваните групи, изключение със статиститчески значимо изменение е групата L. delbrueckii ssp. bulgaricus LBB.B1054 (табл. 4).

Таблица 14. ANOVA тест за статистически значимо различие между регистрирана плака в края на първия месец и шест месеца след лечението спрямо базовото измерване

група	**F**	***p***
ST_1	0.18	0.67
ST_6	1.54	0.22
LBB_1	23.65	*0.00*
LBB_6	11.12	*0.00*
BG_1	3.22	0.07
BG_6	0.13	0.71
CT_1	4.35	*0.04*
CT_6	0.07	0.79

Редица автори посочват предимства на приемането на пробиотици за оралното здраве (Meurman et al., 2007). Изследвайки влиянието на пробиотиците при лечение на пародонтит Teugels и кол. заключват, че приложението на бенефициални бактерии като допълнителна терапия към почистването и заглаждането на кореновите повърхности би могло да бъде солиден неантибиотичен терапевтичен подход в лечението на пародонтита (Teugels et al., 2008). По-късно Vivekananda и кол. и Vicario и кол. доказват подобрение на всички клинични параметри след лечение на хроничен пародонтит и допълнителен прием на Lactobacillus reuteri в препарата Prodentis® (Vivekananda et al., 2010; Vicario et al. 2013).

В настоящето клинично проучване, което оценява ефекта на допълнителния прием на три различни пробиотични препарати, се наблюдава значимо намаление на стойностите на дълбочината на джобовете, плаковия и индекса на кървене, както и печалба на клиничен атачмънт във всички групи. Подобряването на всички клинични параметри след приема на пробиотик като допълнителна терапия на пародонтита показва предимствата от приложението му. Необходимо е изследването на по-голям брой хора, както и по-дълго проследяване на клиничните параметри, за да се отчете необходимостта и предимствата на прием на пробиотични препарати при лечение на пародонтит.

Изследването е финансирано от МУ- Пловдив по проект „Старт на докторски програми“ № СДП – 04/17.

Библиография

1. Ioannou, I., Dimitriadis, N., Papadimitriou, K., Sakellari, D., Vouros, I., & Konstantinidis, A. (2009). Hand instrumentation versus ultrasonic debridement in the treatment of chronic periodontitis: a randomized clinical and microbiological trial. *Journal of clinical periodontology*, *36*(2), 132-141.
2. Meurman, J. H., & Stamatova, I. (2007). Probiotics: contributions to oral health. Oral diseases, 13(5), 443-451.
3. Quirynen, M., De Soete, M., Boschmans, G., Pauwels, M., Coucke, W., Teughels, W., & Van Steenberghe, D. (2006). Benefit of "one-stage full-mouth disinfection" is explained by disinfection and root planing within 24 hours: a randomized controlled trial. *Journal of clinical periodontology*, *33*(9), 639-647.
4. Soares, G. M. S., Figueiredo, L. C., Faveri, M., Cortelli, S. C., Duarte, P. M., & Feres, M. (2012). Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. *Journal of applied oral science*, *20*(3), 295-309.
5. Teughels, Wim, Mark Van Essche, Isabelle Sliepen, and Marc Quirynen. "Probiotics and Oral Healthcare." Periodontology 2000 48.1 (2008): 111-47. Print.
6. Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of clinical periodontology*, *45*, S149-S161.
7. Vicario, M., Santos, A., Violant, D., Nart, J., & Giner, L. (2013). Clinical changes in periodontal subjects with the probiotic Lactobacillus reuteri Prodentis: a preliminary randomized clinical trial. *Acta Odontologica Scandinavica*, *71*(3-4), 813-819.
8. Vivekananda, M. R., Vandana, K. L., & Bhat, K. G. (2010). Effect of the probiotic Lactobacilli reuteri (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. Journal of Oral Microbiology, 2(1), 5344.

Автор за кореспонденция:
Благовеста Янева
blagovesta.yaneva@mu-plovdiv.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Интерстициалната белодробна болест като основно усложнение на ревматоидния артрит - Ванина И. Божилова, Спас С. Радев, Станислава, А. Алиманска, Стоилка К. Мандаджиева **4**

2. Сърдечна метастаза от хепатоцелуларен карцином – клиничен случай - Милена Гулинац, Симеон Личев, Дориян Диков, Георги Иванов, Заприн Въжев, Илия Янев, Юлиан Ананиев **8**

3. Анализ на заболеваемостта от рискови фактори на работната среда сред преминалите по проекти за стационарна диагностика и лечение пациенти - Светлан Дерменджиев, Владимир Божилов **13**

4. Анализ на корелацията между ДНК полиморфизма R506Q в гена за фактор V LEIDEN и микроалбуминуриятa при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия - Димитър Николов, Александър Линев **21**

5. Анализ на честотата, етиологията и изхода от лечението на обу при пациенти провели хемодиализно лечение в УМБАЛ „ Св. Георги“ ЕАД - пловдив през периода от 2015 до 2018г. - Димитър Николов, Георги Цочев, Тоска Аргирова, Георги Николов, Виолета Желева, Стефка Гергова, Бони Шаров **26**

6. Диагностичен алгоритъм при риноликворея. Методи за идентификация на дефекти в областта на ринобазата - А.Топалова-Шишманова, Н. Трайкова- Джамбазова, К. Джамбазов **32**

7. "IL6 - вероятен биомаркер за пациентите с ревматоиден артрит и остри коронарни синдроми - Величка Попова, Заприн Въжев, Мариела Генева-Попова, Станислава Попова, Красимир Краев, Ивайло Попов, Анастас Баталов **37**

8. Интракраниална невроентерална киста - М. Калнев, В. Наков, Б. Калнев, Б. Китов, Г. Божилов **43**

9. Съвременни техники на оперативно лечение при фрактури в кранио-цервикален преход и горен цервикален отдел на гръбначния стълб – представяне на серия от случаи и кратък литературен обзор - М. Калнев, И. Кехайов, Б. Калнев, Б. Китов, В. Ставрев **47**

10. Удовлетвореност на пациентите от престоя в болница за продължително лечение и рехабилитация „КАЛЕРОЯ“- ВМА – Хисар - Александър Александров **53**

11. Рецидивиращ ентероколит, предизвикан от Clostridium Difficile при пациенти с множество рискови фактори (клинични случаи) - Петър Василев, Ели Христозова, Мариана Мурджева, Марияна Стойчева **58**

12. Диагностика и лечение на гангренозния перфоративен апендицит - Димитър Хаджиев, Джевдет Чакъров, Евгений Мошеков, Елена Хаджиева, Александар Сарпанов, Бойко Атанасов **62**

13. Перфорирала язва на стомаха и дуоденума - диагностика и лечение - Джевдет Чакъров, Димитър Хаджиев, Евгений Мошеков, Елена Хаджиева, Александар Сарпанов, Бойко Атанасов **67**

14. Хирургична тактика и лечение на гангренозния перфоративен холецистит - Джевдет Чакъров, Димитър Хаджиев, Евгений Мошеков, Елена Хаджиева, Александар Сарпанов, Бойко Атанасов **73**

15. Проблеми в диагностиката на инвагинацията - Стефанова П., Б. Исаков, Е. Мошеков, Д. Митковски, Д. Дачев, В. Ташев **79**

16. Приложение на торакоскопия при усложнени плевропневмонии при деца с цел определяне на последваща тактика на хирургично лечение - Е. Мошеков, Б. Иванов, Д. Митковски, В. Ташев, С. Лупанов **83**

17. Предизвикателства свързани със здравното образование в българските училища - Елка Тосева, Илияна Тосева, Светла Иванова **88**

18. Субдурална локализация на метастаза от белодробен аденокарцином - Атанас Даварски, Иво Кехайов, Мария Гичева, Борислав Китов **92**

19. Primary Spinal Epidural Abscess in the Cervico - Thoracic Region - Borislav Kitov, Ivo Kehayov, Atanas Davarski, Margarita Kitova-John **97**

20. Symptomatic Lumbar Intradural Spinal Lipoma– Case Report - Atanas Davarski, Georgi Apostolov, Borislav Kitov **101**

21. Аномалии в устройството и пневматизацията на Sinus Sphenoidalis като пречка при транссфеноидален достъп до селарната област - Иван Ситников, Елефтериос Николау, Нина Йотова **105**

22. Физикална терапия на 24 годишна пациентка с фрактура на лява раменна кост и увреждане на N. Radialis - Тодор Тодоров, Нина Йотова, Иван Катерински **110**

23. Реституции след хартман процедури по повод на перфорирали дивертикулити - Бойко Атанасов, Николай Белев, Джевдет Чакъров , Чавдар Атанасов, Михаил Славчев, Димитър Хаджиев, Елена Хаджиева **115**

24. Хирургично лечение на увредите на екстрахепаталните жлъчни пътища при холецистектомия - Бойко Атанасов, Николай Белев, Джевдет Чакъров, Михаил Славчев, Евгений Мошеков, Димитър Хаджиев, Елена Хаджиева **120**

25. Хирургично лечение на фекулентните перитонити - Бойко Атанасов, Николай Белев, Джевдет Чакъров, Чавдар Атанасов, Михаил Славчев, Димитър Хаджиев, Елена Хаджиева **126**

26. Ангажиране на централна нервна система при индолентни неходжкинови лимфоми - Ненова И., Белева Е., Гръкланов В., Попов В., Грудева-Попова Ж. **131**

27. Бъбречно-каменна болест: миниатюризирани перкутанни техники за лечение - Младен Дойков **135**

28. Продължителност на болничния престой при възрастни и стари хора (проучване за 12 годишен период) - Фредерик Григоров **142**

29. Влияние на някои биологични фактори върху серумната концентрация на фосфолипаза А2 рецепторни антитела при клинично здрави лица - Йовко Рончев, Дора Терзиева **145**

30. Серумна концентрация на някои антиоксидантни ензими при пациенти с чернодробна цироза - Димитър Терзиев, Дора Терзиева, Владимир Андонов, Нонка Матева **150**

31. Методи на лечение при доброкачествена простатна хиперплазия - Младен Дойков **154**

32. Случайно открит аденокарцином "IN SITU" на апендикс с исхемичен колит - клиничен случай - Милена Гулинац, Александър Иванов, Иван Гърков, Симеон Личев, Иван Цръначев **161**

33. C677T полиморфизма в MTHFR, свързан с нежелани реакции и елиминирането на метотрексата при лимфоми, предварителни резултати - Х. Иванов, А. Линев, И. Желязков, Е. Белева, Ж. Грудева-Попова, В. Стоянова **165**

34. Супероксидна дисмутаза при жени с метаболитен синдром - Десислава Арабаджийска, Дора Терзиева **169**

35. Контактен алергичен дерматит, ангионевротичен оток и медикаментозна алергия при професионално експонирана на материали от военнопромишления комплекс пациентка – рядък клиничен случай - Светлан Дерменджиев **173**

36. Некротизираща сиалометаплазия при пациент с булимия: клиничен случай - Маргарита Хаджиева, Георги Томов, Мария Мутафчиева **181**

37. Централна роговична дебелина при пациенти с ретинопатия на недоносеното - Силвия Крумова, Васил Маринов, Нели Сивкова, Десислава Колева-Георгиева **186**

38. Първична и вторична мембранозна нефропатия при пациенти със захарен диабет - Ирина Здравкова, Едуард Тилкиян, Стефка Владева **190**

39. Оценка на сърдечно-съдовия риск в трудово-медицинската практика – съвременен подход - Лилия Владимирова, Петя Георева, Десислава Бакова, Влайко Воденичаров **196**

40. Отоцефалия - Таня Китова, Борислав Китов **201**

41. Качество на живот при пациенти след фрактури на дисталната тибия лекувани с ъглово стабилизиращи плаки LCP: първоначални резултати - Ивайло Каменов, Александрина Воденичарова, Васил Обретенов, Юлиян Крумов, Давид Кънчев, Янис Папатанасиу **205**

42. Функционално възстановяване при пациенти с фрактури на дисталната тибия лекувани с ъглово стабилизиращи плаки LCP: начални резултати - Ивайло Каменов, Любен Стоков, Васил Обретенов, Юлиян Крумов, Давид Кънчев, Янис Папатанасиу **213**

43. Дуално обучение в професионалните гимназии в България - законодателство, състояние, трудово-медицински проблеми - Елка Тосева **222**

44. Проблемът относно прилагането на консервативен или тълкувателен подход при определяне на медико-биологичните признаци на телесните повреди в Република България - Светлозар Спасов **226**

45. Кръстосана реактивност между полен и хранителни алергени - клиничен случай - Татяна Григорова, Румяна Григорова **232**

46. Смърт в резултат на падане по стълби - Биляна Милева, Методи Гошев, Мартин Ангелов, Александър Александров **236**

47. Представяне на два смъртни случая след тежки наранявания от верижен и циркулярен трион - Методи Гошев, Биляна Милева, Мартин Ангелов, Александър Александров **240**

48. Витамин Д – подобряващ когнициятa невростероиден хормон - Нина Дончева, Анита Михайлова, Христина Златанова, Илия Костадинов, Делян Делев **244**

49. Дигитален PCR – граница на детекция - Александър Линев, Христо Иванов, Иван Желязков, Вили Стоянова **249**

50. Експериментално проучване ефекта на прамипексол при модели на увредена памет - Анита Михайлова, Нина Дончева, Христина Златанова, Мария Георгиева-Котетарова, Делян Делев, Илия Костадинов **253**

51. Съдебномедицински аспекти на травматичните увреждания при сексуално насилие над деца - Иван Цръчев, Светлозар Спасов, Павел Тимонов, Биляна Милева, Милена Гулинац, Симеон Личев **257**

52. Етични, психологични и деонтологични аспекти на фармацевтичното обслужване - Нели Георгиева, Калина Андреевска, Емил Христов, Златка Димитрова **264**

53. Експресионен анализ на микроРНК молекулите - миР30b, миР30d, миР335 и миР548 в пролиферативна, ранна секреторна и средна секреторна фаза в един цикъл на здрава фертилна жена - Мария Николова, Апостол Апостолов, Галина Яхубян, Младен Найденов **269**

54. Организационни модели за спешна медицина – обзор - Кирил Атлиев **274**

55. Наводнения и чревни инфекции - Румяна Етова, Ростислав Костадинов, Десислава Тодорова, Емилия Стоименова **279**

56. Състрадателната употреба на лекарства – между ефикасността на продукта и безопасността на пациента - Нигяр Джафер **284**

57. Орални и пародонтални изяви при системна склеродермия. представяне на клиничен случай - Хала Масарани, Бонка Дойчевска, Мирослав Геневски, Георги Томов,

Мария Панчовска-Мочева **295**

58. Епидемиологично проучване върху приложението на индиректни фасети и CAD/CAM системи от ЛДМ в Пловдивска област - Александра Печева, Снежана Цанова, Ралица Райчева **299**

59. Хирургично или консервативно лечение – кое е по-силен стресов фактор за децата? - Елица Венева, Ралица Райчева, Ани Белчева **304**

60. Точност на временните коронки в маргиналната зона - обзор - Атанас Дошев, Диян Славчев, Васко Дошев, Парашкева Ганчовска, Даниела Иванова **308**

61. Създаване на метод за оценка пресируемостта на стъклокерамичните материали - Елена Василева, Христо Кисов, Георги Тодоров, Рима Атаир **312**

62. Честота на втори мезиобукален канал при горночелюстни първи и втори молари посредством конусно-лъчева компютърна томография - Стела Ничева, Костадин Жеков, Десислава Петкова, Иван Вандев **316**

63. Глас-йономерни силанти – индикации за приложението им. Литературни данни и собствени проучвания - Лиляна Щерева, Веселина Кондева, Пламена Сапунарова **320**

64. Десквамативният гингивит като ранна клинична изява на различни кожно-лигавични заболявания - Лилия Бориславова Кавлакова **325**

65. Възможности на CAD/CAM технология при шинирането на пародонтално увредени зъби - Янко Жеков, Светлин Александров, Христо Кисов, Елена Фиркова,Сергей Арутюнов **331**

66. Роля на фуркационните зони в етиологията на пародонталните заболявания. Въвличане на фуркационните зони – методи на диагностика - Благовеста Янева, Яна Дерменджиева, Михаил Танев **336**

67. Роля на фуркационните зони в етиологията на пародонталните заболявания. Въвличане на фуркационните зони – лечебни подходи (нехирургични и хирургични) - Благовеста Янева, Яна Дерменджиева, Михаил Танев **341**

68. Антимокробна активност на пробиотични щамове спрямо пародонтопатогени – пилотно клинично изследване - Благовеста Янева, Яна Дерменджиева, Илиян Добрев, Михаела Михайлова, Цветелина Юнгарева, Золтан Уршев **348**

69. IMPLACURE в терапията на периимплантните заболявания - Никола Стаменов, Иван Начков **353**

70. Малигнизирал адамантином на горна челюст - Петко Петров, Христо Даскалов, Александър Иванов **359**

71. Приложение на 3D принтерите в денталната практика - Таня Божкова, Добромира Шопова, Диян Славчев **364**

72. Приложение на 3D принтерите в медицината - Таня Божкова, Добромира Шопова, Диян Славчев **368**

73. 3D принтиране на опитни тела чрез FORMLAB 2 - Таня Божкова, Добромира Шопова, Диян Славчев **372**

74. Ендодонтска хирургия. Методи на извършване. Обзор - Богдан Кръстев, Иван Филипов **376**

75. Некротизираща сиалометаплазия при пациент с булимия: клиничен случай - Маргарита Хаджиева, Георги Томов, Мария Мутафчиева **389**

76. Изследване на приложението на пробиотици върху клиничните параметри при лечение на пародонтит - Яна Дерменджиева, Благовеста Янева, Илиян Добрев, Михаела Михайлова, Цветелина Юнгарева, Золтан Уршев **394**

НАУЧНИ ТРУДОВЕ НА СЪЮЗА НА УЧЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ-ПЛОВДИВ

СЕРИЯ Г. МЕДИЦИНА, ФАРМАЦИЯ И ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА, ТОМ XXIV

ISSN 1311-9427 (PRINT)
ISSN 2534-9392 (ON-LINE).

2020

ДОМ НА УЧЕНИТЕ, ПЛОВДИВ

ОТГОВОРЕН РЕДАКТОР:
ДОЦ. Д-Р ВЛАДИМИР АНДОНОВ, ДМ

ТЕХНИЧЕСКИ РЕДАКТОР:
МАЛИНА ЕЛШИШКА

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

СЪЮЗ НА УЧЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ - ПЛОВДИВ

ЕВРОПА, БЪЛГАРИЯ, 4000 ПЛОВДИВ
ул. Митрополит Паисий 6
тел.: 032/ 62 86 54

UNION OF SCIENTISTS IN BULGARIA
CITY OF PLOVDIV

EUROPE, BULGARIA, 4000 PLOVDIV
6 Mitropolit Paisii Str.,
Tel. +359/ 32/62 86 54
usb-plovdiv.org