СЪЮЗ НА УЧЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ - ПЛОВДИВ

Научни трудове на Съюза на учените Пловдив

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

2019 г.
Пловдив

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

Научни трудове
на Съюза на Учените в България Пловдив

2019
Пловдив

СЪЮЗ НА УЧЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ – ПЛОВДИВ

Научни трудове на Съюза на учените в България – Пловдив

Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина

Том XXIII

2019

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.XXIII

2019

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; 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; 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, д.м.; проф. Пепа Атанасова; проф. Симеон Василев; проф. Снежана Цанова; доц. Владимир Андонов; доц. Весела Стефанова; доц. Делян Делев.

EDITORIAL COUNCIL: Prof. Ivan Dechev; Prof. Victoria Sarafyan; Prof. Dimitar Dimitrakov; Prof. Maria Panchovska-Mocheva, MD, PhD; Prof. Pepa Atanasova; Prof. Snejana Tzanova Prof. Simeon Vasilev; 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.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ОТ НЕУСПЕШНО КЪМ УСПЕШНО СЪДОВО СТАРЕЕНЕ (2 ЧАСТ) ФАМИЛНАТА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ

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

FROM UNSUCCESSFUL TO SUCCESSFUL VASCULAR AGING (2 PART) FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

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

Абстракт

Изразената хиперхолестеролемия (XX) (общ холесерол >7.7 mmol/L) обикновено е израз на генетичен дефект. Съществува три пъти по-висок риск за смърт от ИБС при общ холестерол >6.2 mmol/L, от тези с нива <5.2 mmol/L. Повече от 50% от пациентите с коронарографски доказана исхемична болест на сърцето (ИБС) преди 60 години имат наследствени липопротеинови нарушения в обмяната. Изявата в млада възраст на първи миокарден инфаркт или друга форма на ИБС доказва ролята на генетичния фактор. Последният акцелерира възрастово-зависими сърдечно-съдови промени.

Ключови думи: фамилна хиперхолестеролемия, ксантоми, ЛДЛ- холестерол

Abstract

Expressed hypercholesterolemia (XX) (total cholesterol> 7.7 mmol / L) is usually an expression of a genetic defect. There is a three times higher risk of death from ischemic heart disease with total cholesterol> 6.2 mmol / L, with those with levels <5.2 mmol / L. More than 50% of patients with coronary artery ischemic heart disease 60 years ago have inherited lipoprotein disorders in the metabolism. Early appearance of a first myocardial infarction or other form of ischemic heart disease proves the role of the genetic factor. The latter accelerating age-related cardiovascular changes.

Key words: familial hypercholesterolemia, xanthomas, LDL-choletserol

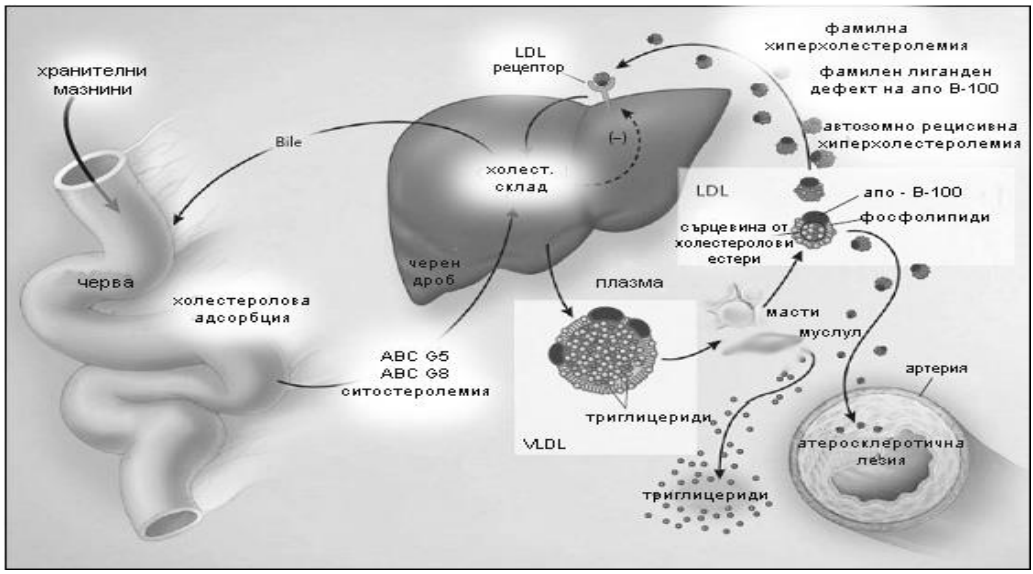
Фамилната хиперхолестеролемия (ФХ) е била винаги социално значимо заболяване, поради това че пациентите са с висок коронарен риск – реализират миокарден инфаркт 20 години по-рано от общата популация, а изчислен като коронарен риск той е 20-100 пъти по-висок от неафектираните. Моделът и времето на развитие на атеросклероза е различен при тези пациенти, които са с много високи нива на общия холестерол ≥ 7.5 mmol/l и традиционните рискови фактори нямат същата роля и интензитет, както при неафектираните. В момента на световно ниво дискусията върху това заболяване е много разгорещена, поради два много предизвикателни факта:

1.От една страна много заплашителните епидемиологични данни от проучванията в различни страни в Европа, Америка, Австралия, Азия. ФХ преди 20 години се предполагаше, че граничи с редките заболявания. Епидемиологичните проучвания и каскаден скрининг на световно ниво последните години доказа един твърде тревожен факт за кардиологията. ФХ е най-честото генетично заболяване в света, изпреварващо хипертрофичната кардиомиопатия, синдромът на Мърфан, синдрома на удължен QT-интервал, т.е. тя е много по-честа отколкото предполагахме. От друга страна поради липса на информация на този етап, тя се оказва най-недиагностицираното заболяване в кардиологията – 90% от пациентите се предполага са необхванати. И не на последно място тревожният факт, свързан с това че тя се унаследява автозомно-доминантно, с пенетриране почти 100%. Това означава, че половината от първостепенните родственици на засегнатия са носители на дефекта, без значение от клиничното им състояние в момента на изследването. Еднакво се афектират и двата пола.

2. От друга страна добрите новини са, че ФХ е една от разгаданите генетични причини за ранна атеросклероза. Това стана благодарение на Нобеловата награда за откриване на структурата и функцията на LDL-рецептора на Brown и Goldstein през 1985 г. Затова заболяването има патогенетично лечение с HMG-Co-A редуктазни инхибитори (статини). Доказано е, че ранното лечение с ниски дози или по-късното с високи дози води до промяна във времето на изява на миокардния инфаркт, като го доближава до пациентите без ФХ. Поради лимитираните възможности на статиновите препарати върху LDL-холестерола (удвояването на дозата не води до удвояване на ефекта) последните години възникнаха много нови фармакологични средства, които бяха много успешно приложени в клинични проучвания първо при пациенти с ФХ, като най-високо рискова популация. Всички тези нови терапии в комбинация със статините могат успешно да променят хода на заболяването и да превръщат неуспешното в успешно съдовото стареене при ФХ.

В момента има много причини за световния интерес върху това заболяване: 1.Честотата е много над очакваната 2.Недостатъчно диагностицирано и недостатъчно лекувано 3.Няма система от липидни клиники в много страни 4. Нови терапевтични възможности за повлияване през последните години 5. Моментът е подходящ за провеждане на епидемиологични проучвания в отделните страни, каскаден скрининг с цел след това изграждане на регистър на ФХ за всяка страна 6. Не на последно място тези инициативи върху ФХ в момента намират подкрепата от авторитети в областа на клиничната липидология и потенциални спонсори – Световна ФХ фондация, ScreenPro FH – под ръководството на проф. Чешка за Централна, Източна и Югоизточна Европа, EAS-FHSC (familial hypercholesterolemia studies collaboration) – под ръководството на проф. Рей от Imperial College - London.

На този етап се приемат следните големи моногенни липопротеинови заболявания, свързани с повишени плазмени нива на LDL. Спектърът на мутациите се различава между отделните страни. (Фиг.1). FH се характеризира с много високи стойности на LDL-C и преждевременно развитие на коронарна съдова болест, основно причинени от мутации в гените на LDL-рецептора (LDLR), аполипопротеин B (Apo B) или пропротеин конвертаза субтилизин/киксин тип 9 (PCSK9).

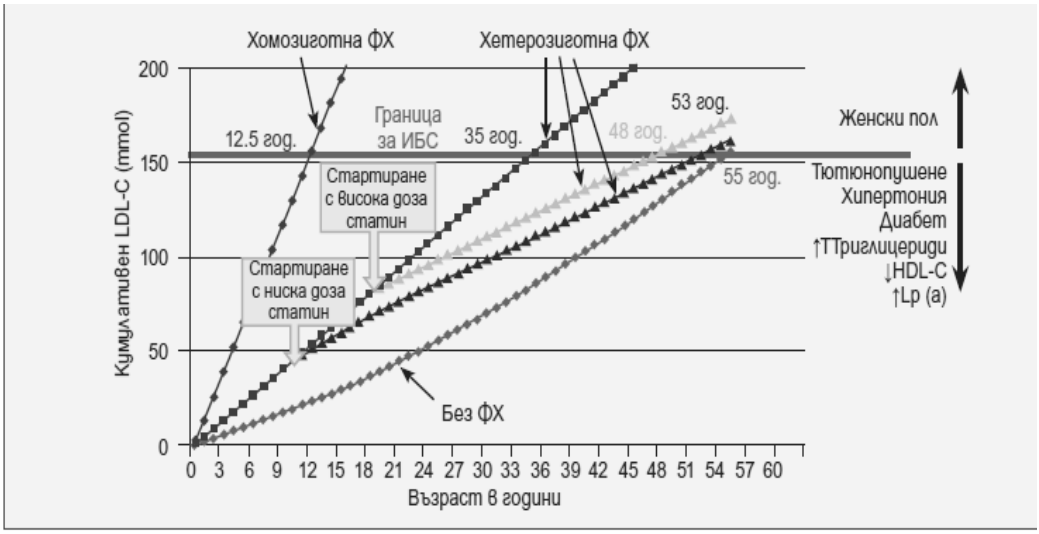


Фиг. 1. Етапи на транспорта на LDL-холестерола

1.**Фамилна хиперхолестеролемия (ФХ)**– дължащо се на нарушена активност на LDL-R, който чисти LDL от плазмата. LDL рецепторните (LDLR) мутации променят LDL рецепторите и пречат на залавянето на LDL-частица. 80% от мутациите са на LDL-R.
2.**Фамилно-лиганден дефект на апоВ-100,** който се дължи на мутация в Апо-В100 гена. APOB мутациите променят формата на Apo B лиганда върху повърхността на LDL молекулата и това възпрепятства способността за свързване с LDL рецептора.
3. **PCSK9 мутации** – те увеличат разграждането на LDL рецепторите и намалят техния брой, намалявайки капацитета за ендоцитоза. LDL рецепторите се разграждат по-бързо от увеличената активност на PCSK9.
3.**Автозомно резисивна XX** в резултат на мутация на ARH гена, кодиращ белтъка адаптор на LDL, улесняващи сигналната трансдукция от LDL-Апо-В-100 комплекса към ядрото
4.**Фамилна ситостеролемия** дължащо се на мутации в ABCG 5 и ABCG 8 гена, кодиращи за АТР-зависими транспортери, помагащи за усвояване на холестерола от храната.

През 1985 г. носителите на Нобелова награда Brown и Goldstein разкриваха молекулните механизми на автозомно-доминантното заболяване - ФХ. То е потенциално летално и се причинява от дефектна ендоцитоза на LDL-холестерола от LDL-R.

Общо хората с дефекти на LDL-R се преценяват като 5% от болните с ранна ИБС или 0,2% от общата популация. Ако не се лекува, мъже и жени, с хетерозиготна ФХ с нива на общия холестерол над 8.15 mmol/L обикновено развиват ИБС преди 55 и 60 години, докато хомозиготите с нивата на общия холестерол на 12-30 mmol/L обикновено развиват ИБС много рано в живота и ако не се лекуват умират преди да навършат 20 г. (Фигура 2)



Фигура 2. LDL-холестеролово натрупване при лица с или без фамилна хиперхолестеролемия като функция от възрастта на започване на лечението със статини; LDL-C – липопротеини с ниска плътност; HDL-C – липопротеини с висока плътност холестерол; ИБС – коронарна болест на сърцето; ФХ – фамилна хиперхолестеролемия

Голямото предизвикателство на този етап на познанието за ФХ е, че вече повече от 25 години разполагаме със статини, които могат да променят хода на болестта. (Фигура 6) Последните години се откриха други три нови терапевтични възможности – моноклонални антитела, Mipomersen, Lopitamide, с които можем да контролираме атерогенезата при ФХ. Проблемът е в чисто практичен аспект – липсва мислене за обхващане на тези пациенти и прилагане на диагностичните критерии в ежедневната клинична практика.

Диагностични критерии

Диагностиката на ФХ се основава на пет критерия: фамилна анамнеза, клинична история за преждевременна ИБС, при обективното изследване – ксантоми и *arcus corneae*, много висок LDL при многократни измервания, и откриване на мутация чрез молекулно-генетичен анализ. Ехографската оценка на ксантомите на ахилесовото сухожилие увеличава възможността да се открият тези промени. Въпреки че нивата на общия холестерол са ≥8 mmol/L (≥6 mmol/L при деца), триглицеридите и HDL-холестерол нива обикновено са незабележително променени. Наличието на хипертриглицеридемия не изключва диагнозата ФХ, но трябва да се изключат други причини за същата.

Повечето пациенти с FH наследяват само един от гените, които причиняват висок холестерол и се определят като такива с хетерозиготна FH (HeFH). Стойностите на общия холестерол при пациенти с HeFH обикновено варират между 350 до 550 mg/dL (9,1 до 14,2 mmol/L) (Goldberg et al, 2011). Индивидите, които наследяват от двамата родители ген за FH са с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HoFH), една много рядка форма на заболяването със значително по-високи стойности на LDL-C и повишена честота на ранна поява на коронарна съдова болест. Пациентите с HoFH са с изключително висок риск от сърдечно-съдов инцидент поради обременеността от високата липидна елевация, която причинява тежка атеросклероза и коронарна съдова болест в детска и юношеска възраст (Goldberg et al, 2011). Стойностите на общия холестерол при пациенти с HoFH обичайно са в диапазон от 650 до 1,000 mg/dL (16,8 до 25,9 mmol/L) (Goldberg et al 2011). В световен

мащаб се приема, че разпространението на HeFH възлиза на 1 от 300 до 500 възрастни (Durrington, 2003; Goldberg et al, 2011; Hopkins et al, 2011), докато приблизително 1 на 1 милион са с HoFH (Goldberg et al, 2011; Hopkins et al, 2011). Въпреки това, съобщава се, че около 80% от световната популация с FH остава без поставена диагноза (Goldberg et al, 2011).

Поради преждевременно повишените стойности на LDL-C, коронарните увреждания са почти неизбежни при нелекуваните пациенти с FH и те се приемат за високо-рискови за коронарна съдова болест. Рискът от преждевременна коронарна съдова болест е около 20-пъти по-висок при нелекувани пациенти с FH (Goldberg et al, 2011). При тези пациенти напредналата коронарна атеросклероза и преждевременните коронарни увреждания възникват обичайно дори при пълно отсъствие на други рискови фактори (Brown and Goldstein, 1986). Данни от регистри показват, че малди пациенти с FH, които още не са с развита коронарна болест демонстрират смъртност от коронарни инциденти около 100 пъти по-често от общата популация и честотата на общата смъртност при тях е почти 10 пъти по-висока от хората без FH (Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group, 1991).

Най-честите публикувани диагностични критерии са тези на регистъра на Simon Broome за FH (Табл. 2), които са цитирани в 6 публикации (4 обзорни статии, 1 отворено проучване, 1 проучване върху оценка на здравните технологии HTA). Критериите на Broome включват диагностични компоненти, свързани с (1) липидните нива, (2) фамилна обремененост или преждевременни сърдечно-съдови заболявания, хиперлипидемия и ксантома, (3) клинична манифестация на FH-свързани състояния (e.g., ксантома) и (4) ДНК тест. Оценява се и пациентската и фамилната анамнеза, за да се постави диагноза доказана FH и вероятна FH. Определени са отделни критерии за деца и възрастни, въпреки че не се прави разлика между HoFH и HeFH. Критериите на Broome поставят основен акцент върху ДНК теста, който сам по себе си е достатъчен за доказване на диагнозата FH. В отсъствие на генетични доказателства са необходими повишен холестерол при пациента и поне още един критерий за поставяне на диагвозата FH. Критериите на Broome са по-широко прилагани във Великобритания и съставляват основните критерии в ръководствата на техния национален орган за оценка на здравни технологии NICE. Тези критерии са използвани и при отвореното клинично проучване в Италия и са описани като допустими диагностични критерии от компетентния орган за оценка на здравните технологии (Ontario Medical Advisory Secretariat).

Пет статии (4 обзорни – Robinson JG, 2013; Lee WP, 2011; Civeira, 2004; Watts GF, 2011), 1 за оценка на здравни технологии – Ontario HTA, 2007) се реферират към Холандските критерии (Dutch Lipid Network criteria) (Табл. 1), които използват точкова система за оценяване на окончателната диагноза на FH (8+ точки), вероятна диагноза (6-8 точки), или възможна такава (3-5 точки). Не се прави разлика между диагнозата HoFH и HeFH. Диагностичните компоненти са подобни на критериите на Broome и включват (1) липидни нива, (2) фамилна обремененост за преждевременно сърдечно-съдово заболяване, хиперлипидемия и ксантома, (3) клинично манифестиране на FH-свързани състояния, и (4) ДНК тест. Тестът за ДНК се оценява само индивидуално за пациента, докато останалите находки се анализират въз основа както на състоянието на пациента, така и спрямо фамилната анамнеза. Макар диагностичните компоненти да са сходни, две важни разлики са налице между холандските критерии и критериите на Broome. Първо, за разлика от критериите на Broome, холандските критерии не въвеждат правила за диагностициране на FH при деца. Второ, докато резултатът от ДНК теста сам по себе си е достатъчен за да се постави окончателна диагноза FH при Broome, той се приема само като вероятен за диагнозата при FH според холандските критерии, докато не се открият допълнителни състояния. Холандските критерии се приемат в Австралия поради простото им приложение за клинични цели и освен това се приемат за по-чувствителен метод за диагностика,

защото диагнозата FH не зависи изцяло от стойностите на холестерола. Това са критериите, приети и въведени в австралийските клинични ръководства като по същия начин те са приети и в Канада за целите на оценка на здравните технологии

Таблица 1. Критерии на мрежата на холандските липидни клиники за ФХ

Фамилна анамнеза	
Първостепенни родственици с известна преждевременна ИБС и съдово заболяване *или*	1
Първостепенни родственици с известни нива на LDL-холестерола над 95-и персантил	1
Първостепенни родственици със сухожилни ксантоми и/или корнеален аркус *или*	2
Деца по-малки от 18 години с нива на LDL--холестерола над 95-и персентил	2
Клинична история	
Пациенти с ранна ИБС*	2
Пациенти с ранна* мозъчна и периферна съдова болест	1
Физикален преглед	
Сухожилни ксантоми	6
Arcus cornealis преди 45 години	4
Холестеролови нива (mmol/L**)**	
LDL-холестерол ≥8.5	8
LDL-холестерол 6.5–8.4	5
LDL-холестерол 5.0–6.4	3
LDL-холестерол 4.0–4.9	1
ДНК анализ	
Функционална мутация на *LDL-R, apo B или PCSK9* гени	8
Диагноза - базира се на общия брой точки	
Дефинитивна ФХ	**>8**
Вероятна ФХ	**6–8**
Възможна ФХ	**3–5**
Малковероятна ФХ	**<3**

Клинична и мутационна диагноза

Исторически погледнато, хетерозиготната ФХ е била диагностицирана клинично и фенотипно чрез най- тежките случаи, а именно тези при които се наблюдават силно повишен LDL холестерол, преждевременна ИБС и ксантоми. По-доброто разбиране на генетичните причини на това заболяване, пряко откриване на мутации в LDL-R, апо-B, PCSK9 и LDL-RAP гени вече е достъпна в много страни. Въпреки това при клинична диагноза ФХ не винаги има причинна мутация. Най-вероятно има и други ключови гени, замесени в тази заболяване. Тези лица могат да имат полигенна основа за тяхното LDL повишаване без повлияване от някой от класическите ФХ гени. Обратно, роднини, които са носители на причинната-мутация са с два пъти по-високи средни нива на LDL холестерол в сравнение с не-носещи роднини, значителна част са под клиничната диагностика за ФХ при наличие на генетична диагноза. Тези лица могат да притежават други благоприятни гени и/или начин на живот, който намалява влиянието на мутацията, но тъй като са подложени на експозиция на високия LDL-холестерол трябва да бъдат лекувани.

Как да разпознаем пробандът?

Пробандът (индекс случая) трябва да бъде идентифициран в съответствие със следните критерии. За деца пробанди, критериите от 2-4 са идентични с тези на възрастни, но при критерий 1 трябва да е общ холестерол ≥6 mmol/L

1. общи плазмен холестерол ≥8 mmol/L при възрастен или пълнолетен член на семейството,
2. преждевременна ИБС при пациент или член на семейството. „Преждевременна ИБС“ означава ИБС преди 55-годишна възраст при мъжете и преди 60-годишна възраст при жени от първа степен роднини, а при втора степен роднини съответните възрасти са 50 и 55 (и) на ,
3. сухожилни ксантоми при пациент или член на семейството (и) на
4. внезапна сърдечна смърт преждевременно при член от семейството .

Създаването на родословно дърво е от съществено значение за оценка на вероятността от ФХ. В случаи на вероятни или дефинитивна ФХ се провежда каскаден скрининг с помощта на измерване на LDL в семейството. При установяване на причинно-следствена мутация се насочват за генетично изследване. Трябва да бъдат тествани биологичните роднини от първа степен, а именно родители, братя и сестри, и деца. Трябва да се обмислят и второстепенните родственици - включително баби и дядовци, внуци, чичовци, лели, племенници, племеннички и половинките братя и сестри .

Каскаден скрининг

Подходът е най-рентабилен за идентифициране на нови ФХ индивиди в членове на семейства с известни вече пациенти. Индекс случая може да бъде открит при профилактичен преглед - фамилна анамнеза за преждевременна ИБС и хиперхолестеролемия. Втори начин за откриване на тези пациенти е чрез пациенти на възраст 55 г. (60 г. при мъже), жени с ИБС в болнична обстановка по повод съдов проблем. Критериите на DLCN могат да бъдат използвани за установяване на клиничната диагноза.

Универсален скрининг на децата често се препоръчва. За да бъде максимално рентабилен, каскадния скрининг трябва да бъде систематично, централно координиран в специализиран център, като се използва комбинация от плазмените липиден профил и генетични изследвания. Въпреки това, ако причинителя на мутация не е известен или генетичните тестове не са на разположение, скринингът може да се извършва чрез липиден профил. Каскаден скрининг в семейства с една известна мутация е бил извършен много успешно в Холандия през последните 15 години, като са използвани обучени генетични полеви работници. Друг обещаващ, но неизпитан целенасочен подход е изследване на всички деца за хиперхолестеролемия, за извършване на „обратен“ каскададен скрининг чрез тестване на своите родители. Този подход се основава на факта, че стойностите на LDL холестерола са много по-добре диференцирани между мутация-отрицателни и мутация-позитивен ФХ при деца в сравнение с възрастни.

ФХ преди 20 години се предполагаше, че граничи с редките заболявания. Епидемиологичните проучвания и каскаден скрининг на световно ниво последните години доказа един твърде тревожен факт за кардиологията. ФХ е най-честото генетично заболяване в света, тя е много по-честа отколкото предполагахме. От друга страна поради липса на информация на този етап, тя се оказва най-недиагностицираното заболяване в кардиологията – 90% от пациентите се предполага са необхванати. И не на последно място тревожният факт, свързан с това че тя се унаследява автозомно-доминантно, с пенетриране почти 100%. От друга страна добрите новини са, че ФХ е една от разгаданите генетични причини за ранна атеросклероза. Това стана благодарение на Нобеловата награда за откриване на структурата и функцията на LDL-рецептора на Brown и Goldstein през 1985 г. Затова заболяването има патогенетично лечение с HMG-Co-A редуктазни инхибитори (статини). Доказано е, че ранното лечение с ниски дози или по-късното с високи дози води до промяна във времето на изява на миокардния инфаркт, като го доближава до пациентите

без ФХ. Поради лимитираните възможности на статиновите препарати върху LDL-холестерола (удвояването на дозата не води до удвояване на ефекта) последните години възникнаха много нови фармакологични средства, които бяха много успешно приложени в клинични проучвания първо при пациенти с ФХ, като най-високо рискова популация. Всички тези нови терапии в комбинация със статините могат успешно да променят хода на заболяването и да превръщат неуспешното в успешно съдовото стареене при ФХ.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717–31.
2. Fahed AC, Nemer GM. Familial hypercholesterolemia: The lipids or the genes? *Nutr Metab* 2011;8:23.
3. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:S1–S8.
4. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. McGraw-Hill, Inc.; New York: 2001. pp. 2863–913
5. Gotto Jr., AM. Jeremiah Metzger Lecture: Cholesterol, Inflammation and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Is It All LDL? Trans Am Clin Climatol Assoc 2011;122: 256–89.
6. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Raderet DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5(3 Suppl): S9-17..
7. Martin SS, Blumenthal RS, Miller M. LDL cholesterol: the lower the better Med Clin North Am 2012;96:13-26.
8. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013:1–14.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ХОЛАНДСКИ КРИТЕРИИ ЗА КЛИНИЧНА ДИАГНОЗА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ СРЕД КОНТИНГЕНТ ПАЦИЕНТИ В ПЛОВДИВ И РЕГИОНА

[1]Людмила Владимирова-Китова, [1]Спас Китов, [2]Цонка Митева, [3]Димитър Николов, [3]Георги Николов, [4]Мери Христамян
[1]Клиника по кардиология, [2] Социална Медицина, [3]Клиника по нефрология, [4]Катедра Епидемиология и МБС, ФОЗ, Медицински Университет – Пловдив

DUTCH CRITERIA FOR CLINICAL DIAGNOSIS FAMILY HYPERCHOLESTEROLAEMIA AMONG PATIENTS IN PLOVDIV AND THE REGION

[1]Lyudmila Vladimirova-Kitova, [1]Spas Kitov, [2]Zonka Miteva, [3]Dimitar Nikolov, [3]George Nikolov, [4]Meri Hristamyan
[1]Clinic of Cardiology, [2]Social Medicine, [3]Nephrology Clinic, [4]Department of Epidemiology and DM, FPH, Medical University – Plovdiv

Abstract
Familial hypercholesterolaemia (FX) is an autosomal dominant disease leading to a 20-year earlier manifestation of ischemic heart disease. Half of the relatives are affected regardless of their condition at the time of the study. Dutch criteria for FH are not routinely used in everyday practice in Bulgaria. The aim of the study was to find patients with Familial Hypercholesterolaemia in outpatient care. Methods: a cross-sectional study among 50 randomly selected GPs who were specifically trained to diagnose early PhD patients. The study was conducted between September 2016 and September 2017. The Dutch lipid criteria for the diagnosis of FS were used to detect patients in electronic medical records. Exclusion criteria: patients with secondary hypercholesterolemia. All patients with 5 or more points from the score system are included. Descriptive analysis of quantitative variables is done through SPSS Statistics. Initial data: A contingent of 185,000 patients was enrolled with the support of 50 random physicians randomly selected from Plovdiv and the region, of which 209 met the criteria for clinical diagnosis. Considering the number of newly induced patients with presumed FH (55%), the disease is under-diagnosed in routine practice. 29% of cases are categorized as definitive FF. Conclusion: Careful application of the criteria for clinical diagnosis of FH can be of great importance for early prevention in routine practice.
Key words: familial hypercholesterolemia, Dutch criteria, xanthomas, LDL-cholesterol, corneal arcus

Фамилната хиперхолестеролемия /ФХ/ е автозомно-доминантно заболяване, водещо до 20 години по-ранна изява на исхемична болест на сърцето.Половината от родствениците са афектирани независимо от състоянието им в момента на изследването. Холандските

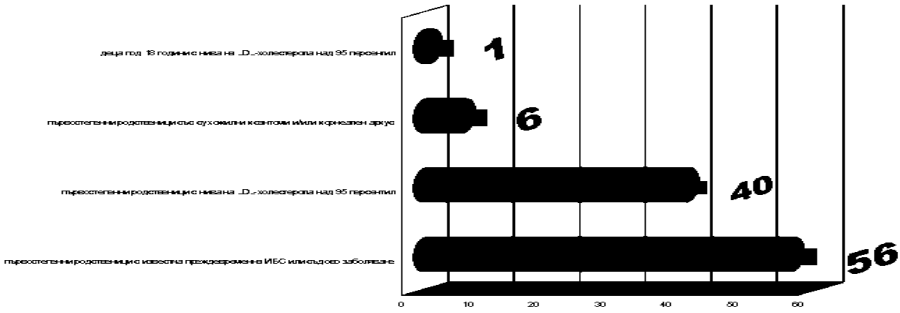
критерии за ФХ не се използват рутинно в ежедневната практика в България. Целта на проучването беше да открият пациенти с Фамилна хиперхолстеролемия в доболничната помощ. Методи: cross-sectional проучване, сред 50 произволно избрани лични лекари, които бяха специално обучени да диагностицират рано пациенти с ФХ. Проучването беше извършено в периода Септември 2016 – Септември 2017. Холандските липидни критерии за диагноза на ФХ бяха използвани за откриването на пациенти в електронните медицински архиви. (Benn, 2012; Lee, 2011; Robinson, 2013; Watts, 2014; WHO, 2008; WHO, 2003; WHO, 1999) /Фиг. 1/

Фамилна анамнеза	
Първостепенни родственици с известна преждевременна ИБС и съдово заболяване или	1
Първостепенни родственици с известни нива на LDL-холестерола над 95-и персентил	1
Първостепенни родственици със сухожилни ксантоми и/или корнеален аркус или	2
Деца, по-малки от 18 години, с нива на LDL-холестерола над 95-и персентил	2
Клинична история	
Пациенти с ранна ИБС*	2
Пациенти с ранна* мозъчна и периферна съдова болест	1
Физикален преглед	
Сухожилни ксантоми	6
Arcus cornealis преди 45 години	4
Холестеролови нива (mmol/L)	
LDL-холестерол ≥8.5	8
LDL-холестерол 6.5–8.4	5
LDL-холестерол 5.0–6.4	3
LDL-холестерол 4.0–4.9	1
ДНК анализ	
Функционална мутация на LDL-R, apo B или PCSK9 гени	8
Диагноза – базира се на общия брой точки	
Дефинитивна ФХ	>8
Вероятна ФХ	6–8
Възможна ФХ	3–5
Малко вероятна ФХ	<3

Фиг. 1 Холандски критерии за диагноза Фамилна Хиперхолестеролемия

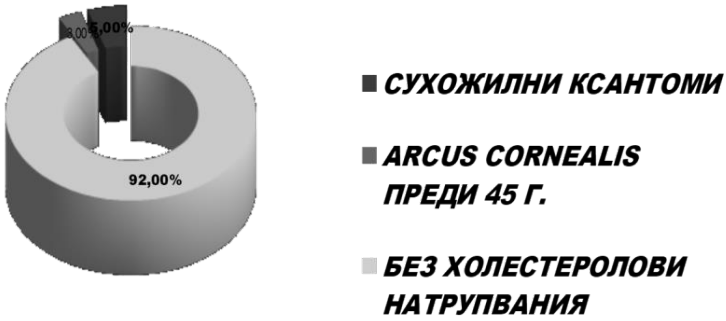
Изключващи критерии: пациенти с вторична хиперхолестеролемия. Включени са всички пациенти с 5 и повече точки от score-системата. Описателен анализ на количествени променливи е извършен чрез SPSS Statistics.

Първоначални данни: С подкрепата на 50 лични лекари, избрани на случаен принцип от Пловдив и региона бяха обхванати контингент от 185 000 пациента От тях 209 отговарят на критериите за клинична диагноза. От фамилната анамнеза в най-висок процент повече от 50% установихме данни за преждевременна Исхемична болест на сърцето при първостепенни родственици. /Фиг. 2/

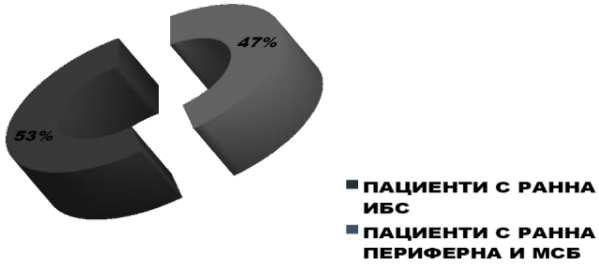


Фиг. 2. Данни от фамилната анамнеза на пациентите

От физикалния преглед при много малък процент имаше данни за холестеролови натрупвания. При почти половината имаше изявена коронарна болест на сърцето /Фиг. 3 и 4/

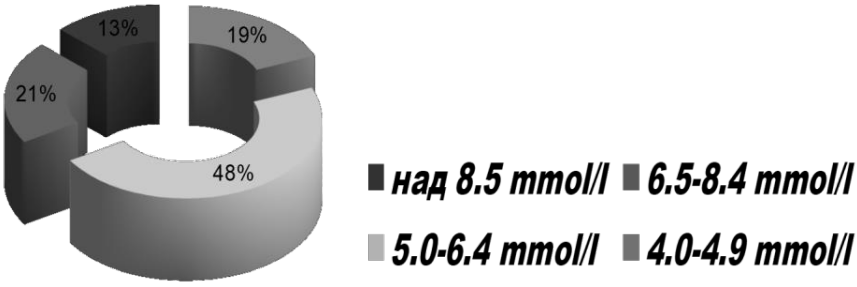


Фиг. 3. Данни от холестеролови натрупвания на пациентите



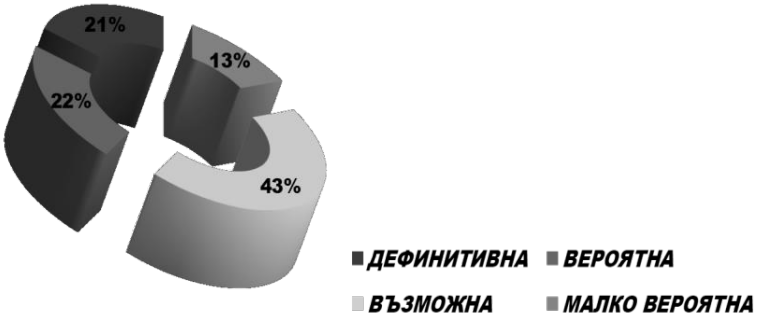
Фиг. 4. Данни от клиничната история на пациентите

При изследване на нивата на ЛДЛ-холестерола почти половината от пациентите имаха леко към умерено повишен. Това е определя от факта, че ЛДЛ-рецептора има много различна експресия. /Фиг. 5/



Фиг. 5. Данни от клиничната история на пациентите

Установихме следното разпределение на пациентите, според точковата система на Холандските критерии /Фиг. 6/



Фиг. 6. Разпределение на пациентите, според Холандските критерии

Заключение: Внимателното приложение на критериите за клинична диагноза ФХ може да бъде от голямо значение за ранна превенция в рутинната практика.

Проучването е част от мултидисциплинарен проект на МУ Пловдив N14/2016 year.

Литература

1. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2012;97(11):3956-64.
2. Lee WP, Datta BN, Ong BB, Rees A, Halcox J. Defining the role of lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011 Dec 1;11(6):363-70.
3. Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Journal of managed care pharmacy : JMCP. 2013;19(2):139-49.
4. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Int J Cardiol 2014;171:309–325.
5. World Health Organization (WHO). Causes of death 2008. 2011. Accessed at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf on August 30, 2012.
6. World Health Organization (WHO). MONICA monograph and multimedia sourcebook: World's largest study of heart disease stroke, risk factors and population trends 1979-2002. Edited by Hugh Tunstall-Pedoe for the WHO MONICA Project. WHO: Geneva, 2003.
7. World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia. Report of a second WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 1999.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ОПРАВДАН ЛИ Е СТРАХА ОТ СТАТИНОВ ИНТОЛЕРАНС ПРИ ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ? ДАННИ СРЕД КОНТИНГЕНТ ПАЦИЕНТИ ОТ ПЛОВДИВ И РЕГИОНА

[1]Людмила Владимирова-Китова, [1]Спас Китов, [2]Цонка Митева, [3] Мери Христамян

[1]Клиника по кардиология, [2] Социална Медицина, [3] Катедра Епидемиология и МБС, ФОЗ, Медицински Университет - Пловдив

IS THE FEAR OF STATIN INTOLERANCE JUSTIFIED IN FAMILY HYPERCHOLESTEROLEMIA? DATA AMONG CONTINGENT PATIENTS FROM PLOVDIV AND THE REGION

[1]Lyudmila Vladimirova-Kitova, [1]Spas Kitov, [2]Zonka Miteva, [3]Meri Hristamyan

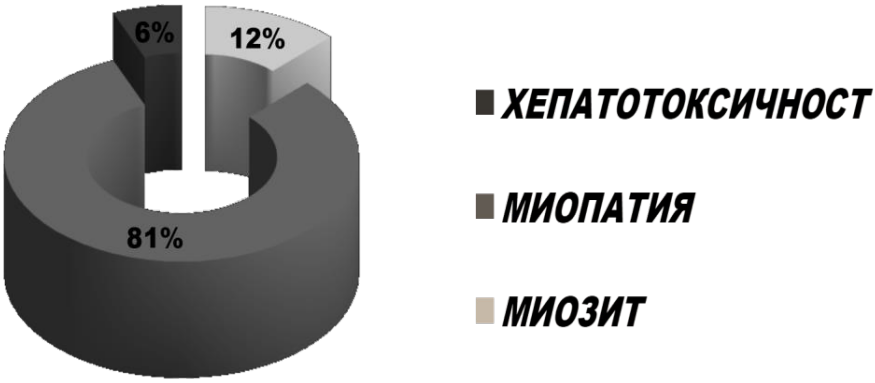
[1] Clinic of Cardiology, [2] Social Medicine, [3] Department of Epidemiology and DM, FPH, Medical University – Plovdiv

Abstract

Statin intolerance is a clinical syndrome characterized by specific symptoms or biomarker changes that prevent prolonged use of statins. Literature data increasingly confirm the need for an in-depth clinical approach to suspected statin intolerance. The diagnostic criteria of the Danish Lipid Clinical Network for FX were used to detect patients. All patients with 5 or more points from the score system are included. Exclusion criteria are patients with secondary hypercholesterolemia. Descriptive analysis of quantitative variables was performed through SPSS Statistics. The aim of this study is to investigate patients with clinical diagnosis of FH in southern Bulgaria receiving statin therapy, how much is statin intolerance in the context of myalgia and hepatotoxicity. 550 patients were evaluated, 302/55% of whom did not receive statins targeted by 50 GPs. Data on statin intolerance among 248 patients receiving statin therapy showed that 7 patients (2.82%) had myopathy. From the index score it was established with possible myalgia - 1 patient, with a presumed diagnosis - 5 patients, unlikely - 1 patient. Only 1 patient has clinically significant hepatotoxicity - ALT elevation above three times the normal. There is no evidence of asymptomatic myopathy, myositis and rhabdomyolysis. Half of the patients with statin intolerance demonstrate additional factors responsible for this - significant alcohol consumption, vitamin D 3 deficiency. Still close to half of the patients with clinical diagnosis of FH do not receive statins and remain with a very high cardiovascular risk. To a large extent this is due to the fear of statin intolerance, which is not justified. Our data suggests that statin intolerance is an overestimated problem that, in order to minimize, always needs to rethink the background on which statin

therapy is started.
The study is part of a multidisciplinary project of the Plovdiv University N14 / 2016 year.
Key words: familial hypercholesterolemia, statin netolerance, myalgia, hepatotoxicity

Статиновият интолеранс представлява клиничен синдром, охарактеризиран със специфични симптоми и/или биомаркерни промени, които възпрепятстват продължителната употреба на статини. Данните от литературата все повече потвърждават необходимостта от задълбочен клиничен подход при съмнение за статинов интолеранс. Все още близо половината от пациентите с клинична диагноза ФХ не получават статини и остават с много висок сърдечно-съдов риск. До голяма степен това се дължи на страха от статиновия интолеранс. (Alberton, 2012; Arca, 2011; Bruckert, 2005; Ellis, 2004; Harada-Shiba, 2010; Nair 2008; Neil, 2008; Sullivan, 2012; Versmissen, 2008).
Целта на това проучване е да се направи анализ на статиновия интолеранс при пациенти с клинична диагноза ФХ в Пловдив и региона, приемащи статинова терапия.
Бяха използвани диагностичните критерии на Датската Липидна Клинична Мрежа за ФХ за селектиране на пациентите. От общо 209 селектирани пациенти, в наблюдението са включени 180 пациенти, получаващи монотерапия със статини.
Първоначални данни: Данни за статинов интолеранс бяха установени само при 2 % от пациентите по данни на личните лекари. На фигура 1 са представени видовете статинов интолеранс при тези пациенти и тяхното разпределение.



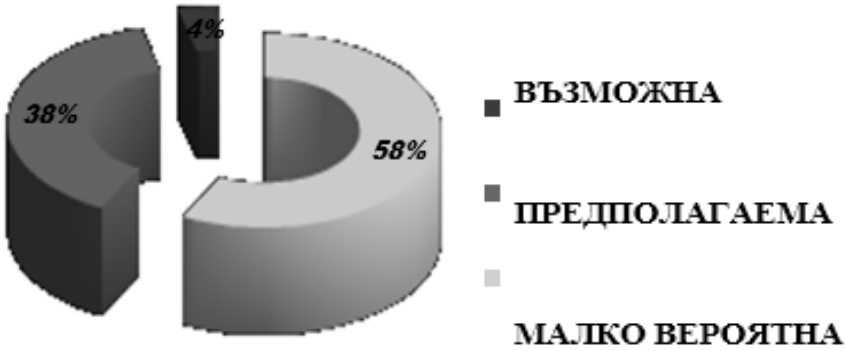
Фигура 1. Разпределение на видовете статинов интолеранс

При най-голям процент от пациентите се установиха данни за миопатия, т.е. мускулни симптоми без данни за повишаване на креатенинфосфокиназата. Поради субективния характер на този симптом се приложи при тези пациенти точкова система за статинова миопатия, представена на таблица 1.

Таблица 1. Score за оценка на статинова миопатия

Оценяване на миалгия при статинов интолеранс	
Клинични симптоми (нови или усилени необясними мускулни симптоми)	
Локално разположение	
Симетрични бедрени флексори	3
Симетрични болки в прасеца	2
Симетрични болки горно проксимално	2
Неспецифични асиметрични, интермитентни	1
Темпорална локализация	
Симптоми продължаващи < 4 седмици	3
Симптоми продължаващи 4-12 седмици	2
Симптоми продължаващи > 12 седмици	1
Прекратяване на статин	
Подобрение за < 2 седмици	2
Подобрение за 2-4 седмици	1
Няма подобрение след прекратяването на статин	0
Повторно приемане на статин	
Същите симптоми след връщане към статин <4 седмици	3
Същите симптоми след връщане към статин 4-12 седмици	1
Клиничен индекс за статинова миалгия	
Възможна	9 - 11
Предполагаема	7-8
Малко вероятна	<7

След прилагането на точковата система се получи преразпределение на клиничната диагноза статинова миопатия, като само 4 % останаха с възможна такава.(Фигура 2)



Фигура 2. Видове статинова миопатия след прилагането на score оценката

В заключение нашите данни показват, че статиновият интолеранс е надценяван проблем. За да се минимизира, е необходимо винаги да се преосмисля фона, на който се започва статинова терапия – възраст, килограми, дефицит на витамин Д, бъбречна функция.

Литература

1. Alberton M, Wu P, Druyts E, Briel M, Mills EJ. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. Q J Med 2012;105:145-57.
2. Arca M, Pigna G. Treating statin-intolerant patients. Diabetes Metab Syndr Obes 2011;4:155-66.
3. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with highdosage statin therapy in hyperlipidemic patients: the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther 2005;19(6):403-14.
4. Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. Should we target patients with the most to gain? J Gen Intern Med 2004;19:638–45.
5. Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, et al. Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb 2010;17:667–74.
6. Nair RK, Karadi RL, Kilpatrick ES. Managing patients with ‘statin intolerance’: a retrospective study. Br J Cardiol 2008;15:158-60.
7. Neil A, Cooper J, Betteridge J, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronarymortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. Eur Heart J 2008;29:2625–33.
8. Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients. The GAUSS randomized trial. J Am Med Assoc 2012;308(23):2497-506.
9. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. Br Med J 2008;337:a2423.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

КОЛИТ, ПРЕДИЗВИКАН ОТ CLOSTRIDIUM DIFFICILE ПРИ ПАЦИЕНТ С ФАТАЛЕН ИЗХОД

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

COLITIS, CHALLENGE OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE IN A FATAL OUTPUT PATIENT

Petar Vasilev [1,2], Mariana Murdjeva[3,4], Eli Hristova[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

Colitis caused by Clostridium difficile may be a mild and self-limiting disease, but from 3 to 8% of patients have fulminant stroke and fatal outcome. In recent years there has been an increase in the incidence and severity of the disease. More than 1 million cases of Clostridium difficile infections are reported annually in the United States, with 15,000 to 30,000 fatalities. We present a clinical case of colitis caused by Clostridium difficile in a polymorbid patient with multiple risk factors for the disease. We used clinical and epidemiological analysis, clinical-laboratory, microbiological and imaging studies. Patient ANT, 81 years old, is with accompanying diseases, initial renal failure, arterial hypertension, chronic ischemic heart failure, anemic syndrome, gout. Treated at Nephrology Clinic 10.04 - 17.04. 2018g with Dg. Insufficientia renalis et ren hypertonicum with complaints of lower leg swelling, oliguria, common fatigue, shortness of breath and difficulty in breathing. Antibiotic

treatment with Ceftriaxon, Meropenem, Levofloxacin and haemotransfusions was performed for peritoneal dialysis. On April 18, 2018, the patient was hospitalized in emergency surgery at the Thoracic-Abdominal Surgery Clinic with Dg. Ileus per adhaesionem. Operational treatment was undertaken - Laparotomia, Debridman; antibiotic therapy (Ceftriaxon), pathogenetic and symptomatic agents. Four days later, the patient was hospitalized at the Clinic of Infectious Diseases for Intestinal Infections, with two days of watery patches with mucus impurities, fever to 38.2 ° C and general fatigue. The therapy includes water-salt resuscitation, Ceftriaxon, Metronidazole, Levofloxacin, haemo- and plasma transfusion, plasmapheresis and probiotics. In the course of treatment, Pneumonia sinistra occurred. A positive ELISA test for the presence of toxin A / B of Clostridium difficile from a faecal sample of the patient was detected. Fever and diarrhea syndrome were mastered on the fourth day of treatment, but the perspiration persisted. The general condition of the patient progressively deteriorated and the patient died with a picture of heart and respiratory failure. The risk factors - age, accompanying illness, prolonged hospital stay, antibiotic predisposition, are a prerequisite for the occurrence of Clostridium difficile associated colitis. Early diagnosis and adequate therapy are crucial for the course and outcome of the disease.

KEY WORDS: Clostridium difficile associated colitis, risk factors,

Въведение. През 2016 г. инфекциозната диария е осма водеща причина за смърт сред всички възрасти - 1 655 944 смъртни случая и пета водеща причина за смърт при деца на възраст под 5 години - 446 000 смъртни случая [1]. Колитът, причинен от *Clostridium difficile*, може да бъде леко и самоограничаващо се заболяване, но при 3% до 8% от пациентите има фулминантен ход и фатален изход. През последните години се наблюдава увеличаване на честотата и тежестта на заболяването. В глобален мащаб през 2016г., колитът, предизвикан от *Clostridium difficile* е причина за общо 22417 смъртни случая, от които 1958 смъртни случаи при деца на възраст под 5 години и 8899 смъртни случая при възрастни над 70 години [1]. В САЩ годишно се регистрират повече от 1 милион случаи на *Clostridium difficile* инфекции, като 15,000 – 30,000 завършват фатално [2].

Цел. Целта на настоящата работа е да се представи клиничен случай на колит, причинен от *Clostridium difficile*, при полиморбиден пациент с фатален изход. ATLAS Bedside Scoring System (Таблица 1) е стратегия, която определя тежестта на *Clostridium difficile*, асоциирания колит (CDI) и вероятността от клинично излекуване [3]. Тя включва 5 показателя, като всеки един от тях се оценява от 0 до 2 точки. Така максималният сбор точки е 10, а минималният – 0т. ATLAS е показател, който корелира добре с повишения риск от смъртност, асоциирана с CDI. При общ брой 8 т., смъртността е 56% [4].

Материали и методи. Използвани са клиничен и епидемиологичен анализ, клинично-лабораторни, микробиологични и образни изследвания.

Резултати и обсъждане. Мъж на 81 г., с множество придружаващи заболявания: бъбречна недостатъчност, от 4 години, с повишени стойности на крайни азотни тела, АХ IIIст. от 10 години, ХИБС, ХОББ, умерено изразен анемичен синдром през последните 3 години, подагра, с чести подагрозни пристъпи. От 10 до 17.04.2018 е хоспитализиран в клиника по Нефрология с Dg. Insufficientia renalis et ren hypertonicum, по повод на отоци по подбедриците, неповлияващи се от диуретично лечение, олигурия от 3-4 дни, изразена обща

отпадналост, задух и затруднено дишане. Кръвната картина е с данни за анемичен синдром, левкоцитоза, неутрофилия и ускорена СУЕ. С албуминурия и богат клетъчен седимент. Биохимичните изследвания са с данни за хипоалбуминемия, увеличен CRP, азотна задръжка – увеличени креатитнин, урея и пикочна киселина (Таблица 2).

Parameter	0 points	1 point	2 points
Age	< 60 years	60 – 79 years	≥ 80 years
Temperature	≤ 37.5°	37.6 – 38.5°	≥ 38.6°
Leukocytosis	< 16,000	16,000 – 25,000	> 25,000
Albumin	>35	26 – 35	> 25
Systemic concomitant antibiotics	No		Yes
	Minimum score = 0	Maximum score = 10	

Таблица 1. ATLAS Bedside Scoring System

От проведената ехография на корем пациентът е с данни за хепатомегалия. Бъбреците са уголемени, с увеличена ехогенност. Ляв бъбрек е с редуциран паренхимн. Стартира терапевтичен комплекс с биопродукти, Idafer, Ceftriaxon, Meropenem, Levofloxacin. Пациентът е подготвен за перитонеална диализа. Един ден по-късно, на 18.04.2018, болният е хоспитализиран по спешност в Клиника по гръдно-коремна хирургия с Dg. Ileus per adhaesionem и с оплаквания от болки и подуване на корема, гадене и единични повръщания. При прегледа се установява умерено балониран корем, дифузна палпаторна болка и набелязан дефанс, липсваща паристалтика. От лабораторните изследвания персистират установените при предходното пролежаване изменения в лабораторните показатели - анемичен синдром, левкоцитоза, неутрофилия, албуминурия и богат клетъчен седимент. Биохимичните изследвания са с данни за хипоалбуминемия, азотна задръжка.

Дата	HGB g/l	RBC T/l	HCT	WBC G/l	PLT G/l	Neu %	СУЕ mm/h
I.	75	2,48	0,228	13,97	336	84,2	58
II.	66	2,19	0,199	17,04	362		
III.	88	2,62	0,241	16,38	399	85,8	

Урина	
pH	5
Отн. т.	1,008
Албумин	1+
Седимент	18-20 RBC, 4-5 WBC, еп.кл.

Протеини		
Fbg	4,72	g/l
PROT	64,1	g/l
ALB	30,9	g/l
CRP	108	mg/l
U-csf-prot	0,32	g/24h

Субстрати	
Crea	604 µmol/l
UR AC	655 µmol/l
UREA	47,3 mmol/l

Таблица 2.

От проведените образни изследвания пациентът е с ехографски данни за дифузни промени на бъбречния паренхим превес в дясно. Предприета е Laparotomia, Debridman, антибиотична терапия (Ceftriaxon), патогенетични и симптоматични средства. Четири дни по-късно пациентът е хоспитализиран в Клиника по инфекциозни болести по повод на чревна инфекция, като от два дни е с воднисти изхождания с примеси на слуз, фебрилитет до 38,2°C и обща отпадналост. Обективно се установява умерено увредено общо състояние, бледа кожа, сух език, RR – 160/80 mmHg, артрозни промени и болезненост по големи стави. Кръвната картина е с данни за анемичен синдром, левкоцитоза, неутрофилия, лимфо- и монопения, усколена СУЕ. Персистира албуминурия и богат на клетки седимент в урината. От биохимичните изследвания пациентът е с данни за повишени нива на остатъчните азотни тела, хипоалбумин- и хипопротеинемия, увеличен CRP и фибриногенемия (Таблица 4). Терапевтичният комплекс включва водно-солева реанимация, симптоматични и патогенетични медикаменти, АБ - Ceftriaxon, Metronidazol, Levofloxacin и пробиотици.Поради силно влошените хематологични и биохимични лабораторни показатели няколко кратно се осъществиха хемо- и плазмотрансфузии, плазмафереза. Кръвно-газовият анализ е с данни за метаболитна ацидоза, хипоксия, хопакапния.

Дата	HGB g/l	RBC T/l	HCT	WBC G/l	PLT G/l	Neu %	Eo %	Mo %	Ly %	СУЕ mm/h
26.04	93	3,15	0,284	18	285	82	4,5	5,2	8,6	79
28.04	84	2,87	0,261	16	276	88	0,6	4,8	6,6	
01.05	89	3,22	0,285	22,49	357	90	0,7	3,5	5,1	
03.05	87	3,12	0,276	18,1	338	90	0,2	3,5	5,5	
05.05	108	3,74	0,337	20,58	271	89	0,1	3,4	7,1	60

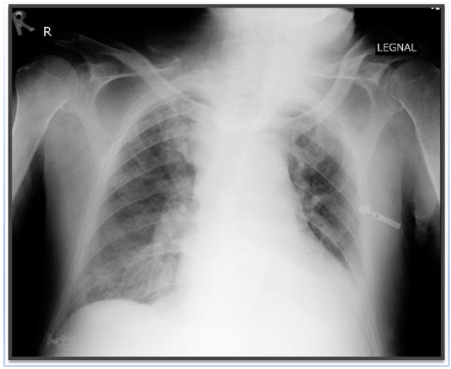
Протеини					
Дата	26.04	28.04	01.05	05.05	мярка
Fbg	5,93		5,2		g/l
PROT	63	58	55	64	g/l
ALB	25	21	19	24	g/l
CRP	202	277		146	mg/l

Субстрати					
Дата	26.04	28.04	01.05	05.05	мярка
Crea	374	343	396	493	µmol/l
UREA	30,5	27,6	31,7	41,1	mmol/l

Урина		
Дата	26.04	01.05
Албумин	1+	-
Седимент	2-4 RBC, 12-15 WBC	7-8 RBC, 12-15 WBC

Таблица 4.

Интоксикационният синдром и дехидратацията персистираха, вероятно поради преморбидните заболявания. Фебрилитетът (37,3°C – 38,8°C) продължи 4 дни. Диарийният синдром беше лек с 2 до 3 дефекации/24 ч и се овладя на 6 ден от лечението. В хода на лечение възникна Pneumonia sinistra. От рентгенографията на бял дроб → хомогенно засенчване в ляво базално, минимален плеврален излив, нееднородни и конгестивни хилусни сенки – възпалителен процес в лява основа (Фигура 2). Микробиологичен изолат *Acinetobacter baumannii* 10^5 от урина, чувствителен на Colistin. Общото състояние на болния прогресивно се влоши и пациентът почина с картината на сърдечна и дихателна недостатъчност. Ante mortem се установи положителен ELISA тест за наличие на токсин A/B на *Clostridium difficile* от фекална проба на болния.



Фигура 1.

Заключение. Рисковите фактори възраст, придружаващи заболявания, продължителен болничен престой, антибиотична предиспозиция, са предпоставка за възникването на *Clostridium difficile*, асоциран колит. При пациента – скор 9, което е лош прогностичен фактор. Ранната диагноза и адекватна терапия са решаващи за хода и изхода на заболяването.

Библиография.

1.Reiner Jr, R C: Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Infect Dis 2018; 18: 1211–28.

2.www.cdc.gov

3.Chopra T, Miller M, Louie T, et al: ATLAS-A Bedside scoring system—predicting mortality due to Clostridium diffi cile infection (CDI) in elderly hospitalized patients. Infectious Diseases Society of America Annual Meeting, Vancouver, BC 2010.

4.Miller M, Louie T, Mullane K, et al: Categorization of patients in a large multicenter study of Clostridium diffi cile infection (CDI) using the ATLAS Bedside Scoring System, and correlation with both cure and recurrence. Infectious Diseases Society of America Annual Meeting, Vancouver, BC, 2010.

Correspondence: Petar Vasilev, Department of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Medicine, Medical Faculty, MU Plovdiv; Clinic of Infectious Diseases, Parasitology, University Hospital "St George" Plovdiv. bul. “Peshtersko shoes”№ 66, Plovdiv, e-mail: pvasilev1985@gmail.com.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

АНАЛИЗ НА КОРЕЛАЦИЯТА МЕЖДУ ДНК ПОЛИМОРФИЗМА В ГЕНИТЕ ЗА MTHFR, PAI-1, И ДЕБЕЛИНАТА НА ИНТИМА-МЕДИЯ (IMT - INTIMA MEDIA THICKNESS) НА ОБЩАТА КАРОТИДНА АРТЕРИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 И ДИАБЕТНА НЕФРОПАТИЯ И ИЗПОЛЗВАНЕТО И КАТО МАРКЕР ЗА РАННА ДИАГНОСТИКА

Д. Николов[1], А. Линев[2], Л. Владимирова – Китова[3]
Г. Николов [4] , С. Китов [4]
[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
[3]Медицински университет Пловдив - Първа Катедра Вътрешни Болести, Клиника по Кардиология УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив.
[4]. Студенти МУ Пловдив

ANALYSIS OF THE CORRELATION BETWEEN DNA POLYMORPHISM IN THE MTHFR, PAI-1 AND IMT IN THE GENERAL CAROTID ARTERY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND DIABETIC NEPHROPATHY AND ITS USE AS AN EARLY DIAGNOSIS MARKER

D. Nikolov[1], S. Linev[2], L. Vladimirova-Kitova[3], G.Nikolov[4], S.Kitov[4]
[1]Medical University Plovdiv- Second Department of Internal Diseases, Department of Nephrology UMHAT „St.George“ Plovdiv ,
[2]Medical University - Plovdiv - Department of Medical Genetics UMHAT "St.Georgi" Plovdiv
[3]Medical University Plovdiv- First Department of Internal Disease, Clinic of Cardiology UMHAT „St.George“ Plovdiv,
[4]Medical University Plovdiv-students.

Резюме:

Диабетната нефропатия е основно микроангиопатично усложнение на захарния диабет тип 2 и е водеща причина за хронично бъбречно заболяване и бъбречна недостатъчност.

Метилентетрахидрофолат редуктазата (MTHFR) е ензим, който катализира превръщането на 5,10–метилентетрахидрофолат в 5- метилентетрахидрофолат- ко-субстрат за хомоцистеин реметилирането до метионин. Хомозиготността за заместване C с T в нуклеотидната 677 позиция на гена за MTHFR води до намаляване на ензимната активност с 50% и е най-честата причина за наследена умерена хиперхомоцистеинемия. Повишените нива на хомоцистеин са били идентифицирани като рисков фактор за диабетна нефропатия при захарен диабет тип 2.

Инхибиторът на плазминоген-активатор -1 (PAI-1) е главният инхибитор на фибринолизата. Полиморфизмът 4G/5G има функционална роля при определянето на базовите нива на PAI-1. Намерена е връзка между полиморфизмът 4G/5G на PAI-1 и диабетната нефропатия.

Дебелината на интима-медия (IMT - intima media thickness) на общата каротидна артерия представлява сбор от дебелините на интималния и гладкомускулния слой на съда. Установена е корелация на гломерулната филтрация с албуминурията при захарен диабет тип 2. Намалената гломерулна филтрация е в пряка корелация с увеличаване на IMT независимо от албуминурията.

Изводи: 1). IMT на каротидните артерии при пациентите с диабетна нефропатия и захарен диабет тип 2 с рисков полиморфизъм за MTHFR е по-висок от IMT при пациенти с нормален генотип за MTHFR. 2). IMT на каротидните артерии при пациентите с диабетна нефропатия и захарен диабет тип 2 с рисков полиморфизъм за PAI-1 е по-висок от IMT при пациенти с нормален генотип за PAI-1. 3). IMT на каротидната артерия корелира с полиморфизма на гените за MTHFR C677T, PAI-1 4G/5G.

Ключови думи: Диабетна нефропатия, полиморфизъм C677T за MTHFR, полиморфизмът 4G/5G за PAI-1 IMT - intima media thickness.

Abstract:

Diabetic nephropathy is primarily a microangiopathic complication of type 2 diabetes mellitus and is leading cause of chronic kidney disease and renal failure. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is an enzyme that catalyzes the conversion of 5,10-methylenetetrahydrofolate in the 5-methylenetetrahydrofolate co-substrate for homocysteine re-methylation to methionine. Homozygosity for C to T substitution at the nucleotide 677 position of the gene for MTHFR leads to a 50% reduction in enzyme activity and is the most common cause of inherited

moderate hyperhomocysteinemia. Elevated homocysteine levels have been identified as risk factor for diabetic nephropathy in diabetes mellitus type 2. Plasminogen-activator-1 (PAI-1) inhibitor is the major inhibitor of fibrinolysis. Polymorphism 4G / 5G has a functional role in determining baseline PAI-1 levels. Found is a relationship between PAI-1 polymorphism 4G / 5G and diabetic nephropathy. Intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery is the sum of the thickness of the intimal and smooth muscle of the vessel. It is established correlation of glomerular filtration to albuminuria in type 2 diabetes mellitus. Glomerular filtration is in direct correlation with increases in IMT regardless of albuminuria.

Conclusions: 1). IMT of carotid arteries in patients with diabetic nephropathy and diabetes type 2 diabetes mellitus with MTHFR is higher than IMT in patients with normal genotype MTHFR. 2). IMT of carotid arteries in patients with diabetic nephropathy and type 2 diabetes mellitus risk polymorphism for PAI-1 is higher than IMT in patients with normal genotype for PAI-1. 3). IMT of the carotid artery correlates with the polymorphism of the MTHFR C677T, PAI-1 4G / 5G genes.

Key words: Diabetic nephropathy, polymorphism C677T MTHFR, polymorphism 4G / 5G for PAI-1, IMT - intima media thickness.

Диабетната нефропатия е основно микроангиопатично усложнение на захарния диабет тип 2. Тя е водеща причина за хронично бъбречно заболяване и бъбречна недостатъчност. Около 25-45 % от всички включени на диализно лечение пациенти, както в Европа така и в България, са диабетици. Групата на диабетно болните, нуждаещи се от диализно лечение заема първо място сред всички други.

Въпреки, че микроалбуминурията обикновено се разглежда, като ранен маркер за поставяне на диагнозата диабетна нефропатия, много проучвания съобщават за използването на други биомаркери, изпреварващи появата ѝ. Такива биомаркери са: генетични, серумни, тубулни, маркери за съдовоендотелна дисфункция.

Метилентетрахидрофолат редуктазата (MTHFR) е ензим, който катализира превръщането на 5,10–метилентетрахидрофолат в 5- метилентетрахидрофолат- ко-субстрат за хомоцистеин реметилирането до метионин. Хомозиготността за заместване на C с T в нуклеотидната 677 позиция на гена за MTHFR води до намаляване на ензимната активност с 50% и е най-честата причина за наследена умерена хиперхомоцистеинемия. Този полиморфизъм определя каталитичния домейн на ензима и производството на термолабилен протеин. Хомоцистеинът заема ключова позиция в метаболизма на незаменими аминокиселини и метионин. Повишените нива на хомоцистеин са били идентифицирани като рисков фактор за диабетна нефропатия при захарен диабет тип 2. Най-характеризираща полиморфизмът на гена за MTHFR е транслация C677T. Тази мутация причинява заместване на аминокиселината аланин с валин. Резултатът е термолабилна MTHFR с намалена каталитична активност. Moczulski D и сътр. съобщават че полиморфизмът C677T е рисков фактор за диабетна нефропатия при мъже със захарен диабет тип 2. Те установяват повишена честота на генотипове CT и TT при мъже на хемодиализа със захарен диабет тип 2, което е в корелация с наличието на C677T алел и развитието на бъбречна недостатъчност на съобщенията на японски автори.

Инхибиторът на плазминоген-активатор -1 (PAI-1) е главният инхибитор на фибринолизата. Това е линеарен гликопротеин с молекулна маса 48kDa, съдържащ 379 аминокиселини. Инхибиторът на плазминогенния активатор-1 (PAI-1) принадлежи към групата на сериновите протеазни инхибитори и е ключов регулаторен елемент във фибринолитичната каскада

Главната функция на PAI-1 се състои в потискане активността на тъканния плазминогенен активатор, който участва в превръщането на плазминогена в плазмин. Повишената активност на PAI-1 в плазмата води до понижена фибринолитична активност.

Генът, кодиращ синтезата на PAI-1, е локализиран върху хромозома 7q 21.3. В промоторния регион на PAI-1, на 675 бази от началото на транскрипционния участък е установен полиморфизъм състоящ се от 4 или 5 гуанинови бази (4G/5G). Полиморфизмът 4G/5G има функционална роля при определянето на базовите нива на PAI-1. Хомозиготното

състояние 4G/4G е свързано с повишена транскрипция на гена и засилена генна експресия, което води до 25% повишаване на плазмената концентрация на PAI в сравнение с 5G/5G генотипа. Полиморфизмът от типа инсерция/делеция на гуанозин (4G/5G) в промоторния участък на гена в позиция - 675 регулира експресията на PAI-1 и има влияние върху свързването на специфични транскрипционни фактори и скоростта на транскрипция на гена.

Дебелината на интима-медия (IMT - intima media thickness) на общата каротидна артерия представлява сбор от дебелините на интималния и гладкомускулния слой на съда. Атеросклерозата в нейните начални стадии включва увреждане на функцията и структурата на ендотела, миграция и пролиферация на клетки, в резултат на което интималният слой увеличава дебелината си. На по-късни етапи прогресията на атеросклеротичния процес обхваща и гладкомускулния слой с последващо задебеляване на медията. По този начин измерените стойности на IMT отразяват настъпилата увреда в областта на каротидните артерии както в ранните, така и в напредналите стадии на атеросклерозата.

Задебеляването на стената на каротидната артерия - израз на локално, но и на генерализирано засягане на съдовете. Li, F., Tu, F., Li, X., et al намират връзка на гломерулната филтрация със субклинична атеросклероза и албуминурията при захарен диабет тип 2.Намалената гломерулна филтрация е в пряка корелация с увеличаване на IMT независимо от албуминурията. Ghadirpour, A., Tarzamni, K., et al изслеват корелацията межу резистент индексът на интралобуларните бъбречни артерии и IMT на общата каротидна артерия при пациенти със захарен диабет тип2 и диабетна нефропатия.

I Цел. Усъвършенстване на диагностичния подход за ранна диагноза на диабетната нефропатия при пациенти със захарен диабет тип 2 чрез определяне полиморфизма C677|T на гена за MTHFR, 4G/5G на гена за PAI-1 и анализ на корелацията на полиморфизмите с IMT на общата каротидна.

II. Материал.

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

2.Единици за наблюдение:

2.1 Логически единици – 150 пациента, разпределени в три групи по следния начин:

2.1 1. – Първа група 67 пациента със захарен диабет 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.).

2.1.2 – Втора група 45 пациента със захарен диабет тип 2 без клинични и лабораторни данни за диабетна нефропатия, като контролна група.

2.1.3 – Трета група 38 здрави лица (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.

2.2. Технически единици:

2.2.1. УМБАЛ „ Свети Георги „ ЕАД гр. Пловдив - Отделение по Нефрология,

2.2.2. УМБАЛ „Свети Георги „ ЕАД гр. Пловдив - ЦКЛ,

2.2.3. УМБАЛ „Свети Георги„ ЕАД гр. Пловдив Отделение по Медицинска генетика,

3. Място на проучването - УМБАЛ „ Свети Георги „ ЕАД гр. Пловдив.

4. Време на проучването: От януари 2014година до януари 2018година.

Включващи критерии:

1. Захарен диабет тип 2; 2. Възраст в началото на диабета над 18 години; 3. Продължителност на захарния диабет над 3 години; 4. Гликиран хемоглобин /HbA1c/ до 7,0 % (пациентите включени в проучването са с гликиран хемоглобин 6,29±0,65 %); 5. Липса на инфекции в предхождащите три месеца; 6. Нормално или медикаментозно контролирано артериално налягане.

Изключващи критерии:

1.Захарен диабет тип 1; 2. Захарен диабет тип 2 с недобър метаболитен контрол; 3. Високостепенна протеинурия над 3,0g/l; 4. Първични бъбречни заболявания; 5. Гломерулопатии при лупус и други колагенози; 6. Първична и вторична амилоидоза; 7. Неконтролирана хипертония; 8. Исхемична болест на сърцето и нейните усложнения; 9. Мозъчно съдова болест и нейните усложнения; 10. Други макроангиопатични усложнения на захарния диабет; 11. ХОББ, Бронхиална астма; 12. Хронични чернодробни заболявания; 13. Неопластични процеси; 14. Остро възпаление или хроничен възпалителен процес на активно лечение; 15. Хронична употреба на алкохол; 16. Продължителна употреба (през последните шест месеца) и по време на изследването на нестероидни противовъзпалителни средства, кортикостероиди, хормонални препарати, антиоксиданти.

При удовлетворяване на всички включващи и липса на изключващи критерии всеки пациент подписва информирано съгласие за участие в проучването.

III. Методи

1 Клинично изследване

Клинично изследване, започва с клиничния скрининг включващ анамнеза, вътрешен преглед, както и лабораторни изследвания на кръв за глюкоза, креатинин, урея и урина за албумин и седимент, ЕКГ, конвенционална абдоминална ехография. На тази визита се потвърждава диагнозата захарен диабет и се изключват първични бъбречни заболявания, ИБС, МСБ, ХОББ, неопластични заболявания, хронична злоупотреба с алкохол.

2. Молекулярно-генетичен анализ

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. Анализирани бяха следните гени за наличие на мутации чрез алелна дискриминация:

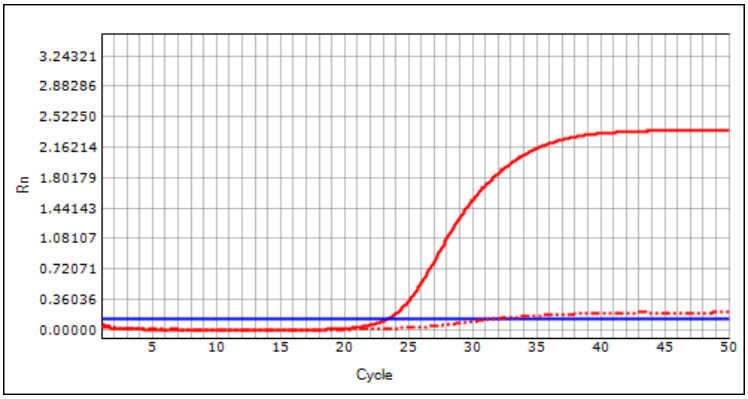
Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) за откриване на мутация C677T.

Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI 1) за откриване на мутация 4G/5G.

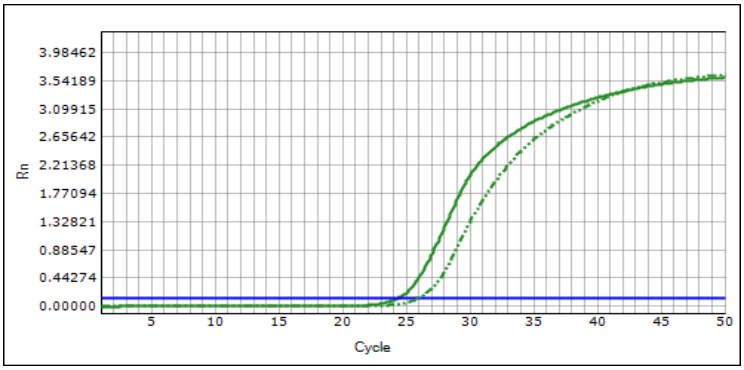
Алелната дискриминация (AD) е мултиплексна (повече от една двойка праймер) реакция с крайна точка (данните се събират в края на PCR процеса), която открива варианти на единична последователност на нуклеинова киселина. Наличието на две двойки праймери

/ сонди във всяка реакция позволява генотипизирането на двата възможни варианта на един нуклеинов полиморфизъм (SNP).

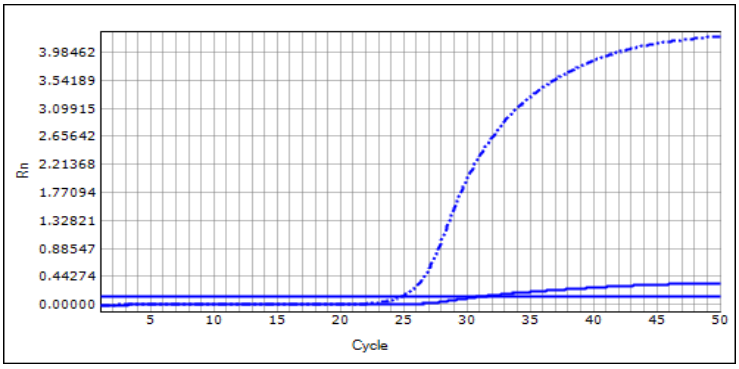
Всички китове притежават стандарти за трите генотипа (див, мутантен и хетерозигот), като е включена и негативна контрола. (Фиг. 1, фиг. 2, фиг. 3)



Фиг. 1 Нормален, (див) генотип.



Фиг. 2 Хетерозиготен генотип

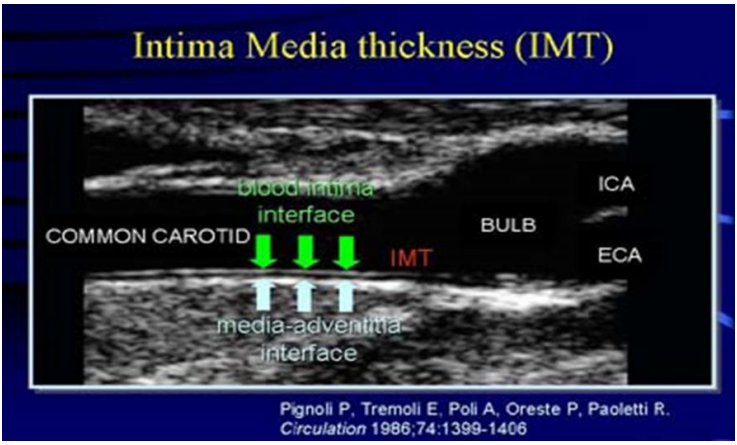


Фиг. 3 Хомозиготен генотип

Амплификационните условия използвани в PCR апарата следват препоръките на производителя. Започват с първоначална активационна стъпка от 3 мин при 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.

3. Ехографско сканиране на каротидната артерия

Изследвана е екстракраниалната част на каротидната артерия с апарат Philips Healthcare с линеален високочестотен трансдюсер - 13 MHz.

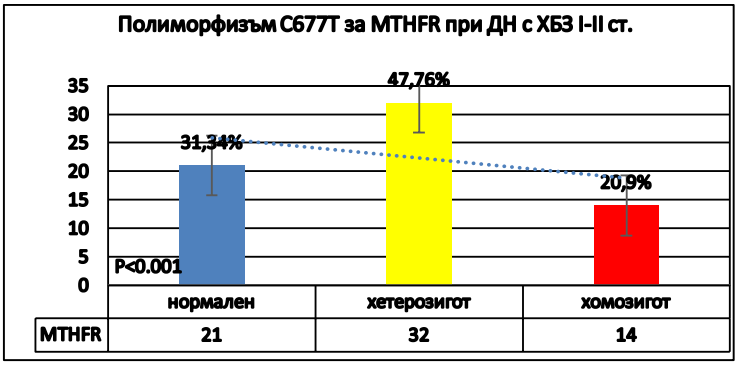


Фиг. 4. Определяне на IMT по Pignoli, Tremoli E, Poli A, Paoletti R

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

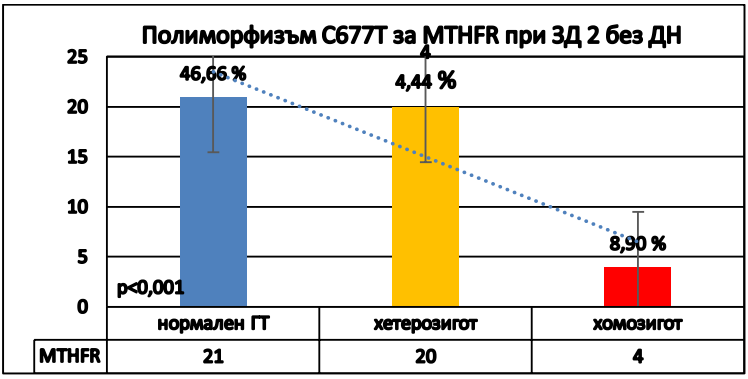
Група	**Брой**	**%**	**възраст**	**Пол**	
				жени	**мъже**
ЗД-2 и ДН с ХБЗ I-II ст.	67	44,67	64,14±10.96	24	43
ЗД-2 без ДН	45	30,00	58,49±13,16	22	23
Контроли	38	25,33	35,80±9.47	32	6
Общо	150	100		78	72

Табл. 1 Разпределение на изследваните пациенти по групи, пол и възраст.



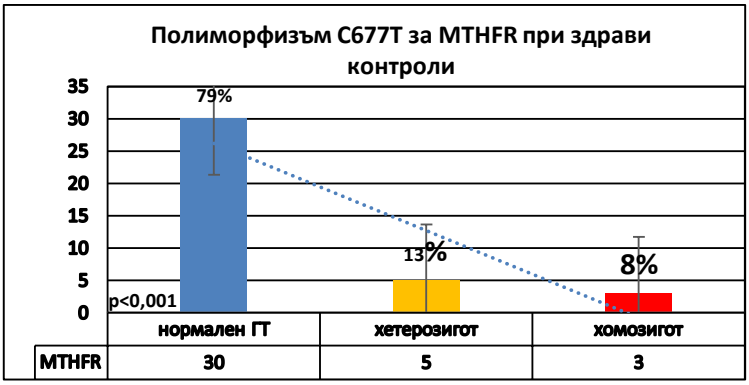
Фиг. 5 Резултатати от проведената real-time PCR за определяне полиморфизма C677T на гена за MTHFR при пациенти със ЗД 2 и ДН с ХБЗ I-II ст.

На фигура 5 са представени резултатите от проведената real-time PCR за определяне полиморфизма C677T на гена за MTHFR при пациентите със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия с ХБЗ I-II ст. С нормален генотип са 31,34%, хетерозиготи C677T са 47,76% и хомозиготи 677T>T са 20,90%. Използваните статистически методи Pearson Chi-Square (критерий на Пирсън), Likelihood Ratio, Linear-by-Linear Association показаха ниво на значимост на получените резултати P<0,001.



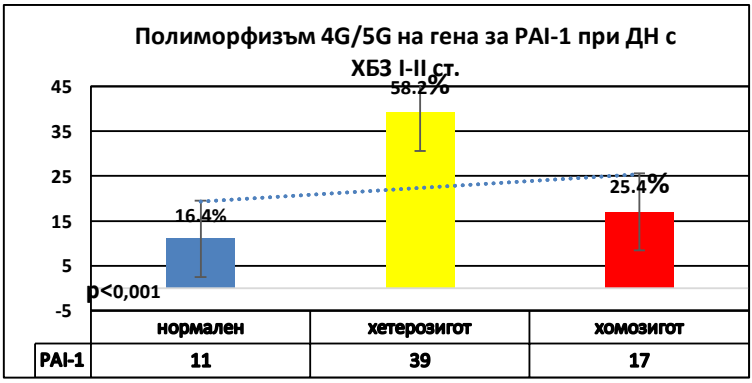
Фиг. 6 Резултатати от проведената real-time PCR за определяне на полиморфизма C677T на гена за MTHFR при контролна група пациенти със ЗД 2 без клинични и лабораторни данни за диабетна нефропатия.

На фигура 6 са представени резултатите от проведената real-time PCR за определяне полиморфизма C677T на гена за MTHFR при пациентите със захарен диабет тип 2 без диабетна нефропатия. С нормален генотип са 46,66%, хетерозиготи C677T са 44,44% и хомозиготи 677T>T са 8,90%. Използваните статистически методи Pearson Chi-Square (критерий на Пирсън), Likelihood Ratio, Linear-by-Linear Association показаха ниво на значимост на получените резултати P<0,001.



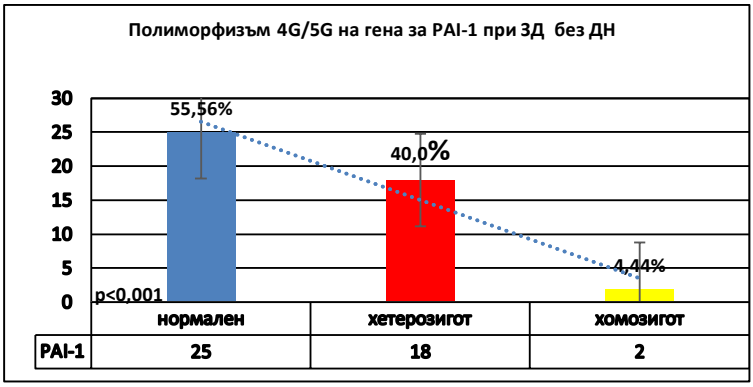
Фиг. 7 Резултатати от проведената real-time PCR за определяне полиморфизма C677T на гена за MTHFR при контролна група здрави пациенти.

На фигура 7 са представени резултатите от проведената real-time PCR за определяне полиморфизма C677T на гена за MTHFR при здрави контроли. С нормален генотип са 79,0%, хетерозиготи C677T са 13,0% и хомозиготи 677T>T са 8, 0%. Използваните статистически методи Pearson Chi-Square (критерий на Пирсън), Likelihood Ratio, Linear-by-Linear Association показаха ниво на значимост на получените резултати P<0,001.



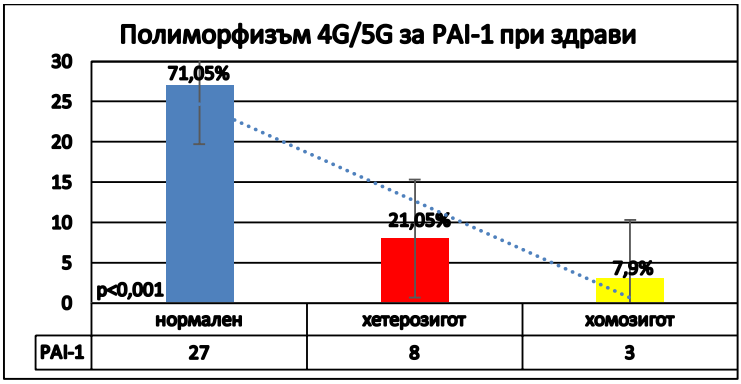
Фиг. 8 Резултатати от проведената real-time PCR за определяне на полиморфизма 4G/5G на гена за PAI-1 при пациенти със ЗД 2 и ДН с ХБЗ I-II ст.

На фигура 8 са представени резултатите от проведената real-time PCR за определяне полиморфизма 4G/5G на гена за PAI-1 при пациентите със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия с ХБЗ I-II ст. С нормален генотип са 16,4%, хетерозиготи 4G/5G са 58,2% и хомозиготи 4G/4G са 25,4%. Използваните статистически методи Pearson Chi-Square (критерий на Пирсън), Likelihood Ratio, Linear-by-Linear Association показаха ниво на значимост на получените резултати P<0,001.



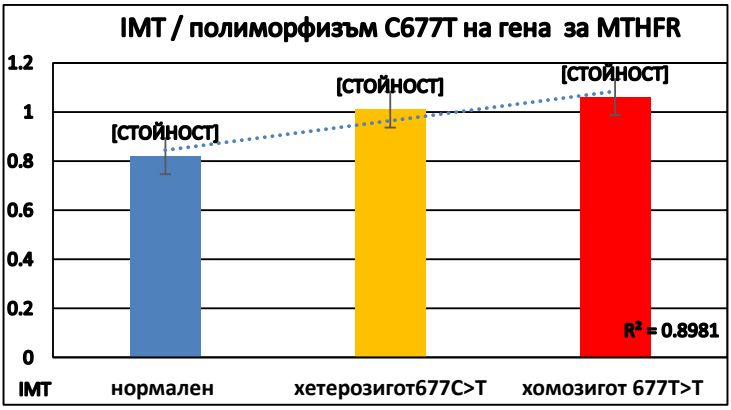
Фиг. 9 Резултатати от проведената real-time PCR за определяне полиморфизма 4G/5G на гена за PAI-1 при пациенти със ЗД 2 без ДН.

На фигура 9 са представени резултатите от проведената real-time PCR за определяне полиморфизма 4G/5G на гена за PAI-1 при пациентите със захарен диабет тип 2 без клинични и лабораторни данни за диабетна нефропатия. С нормален генотип са 55,56%, хетерозиготи 4G/5G са 40,0% ,хомозиготи 4G/4G са 4,44%. Използваните статистически методи Pearson Chi-Square (критерий на Пирсън), Likelihood Ratio, Linear-by-Linear Association показаха ниво на значимост на получените резултати P<0,001.



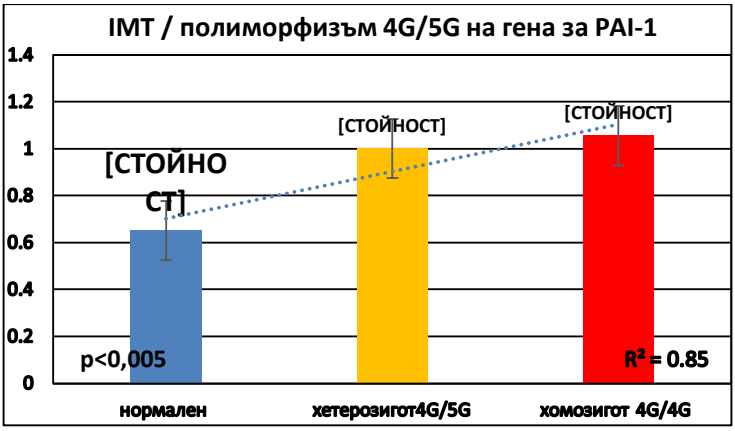
Фиг. 10 Резултатати от проведената real-time PCR за определяне полиморфизма 4G/5G на гена за PAI-1 при здрави контроли.

На фигура 10 са представени резултатите от проведената real-time PCR за определяне полиморфизма 4G/5G на гена за PAI-1 при здрави лица, като контролна група. С нормален генотип са 71,05%, хетерозиготи 4G/5G са 21,05% ,хомозиготи 4G/4G са 7,9%. Използваните статистически методи Pearson Chi-Square (критерий на Пирсън), Likelihood Ratio, Linear-by-Linear Association показаха ниво на значимост на получените резултати P<0,001.



Фиг.11 Резултатати от проведеното ехографско изследване за определяне IMT на каротидните артерии и корелацията им с полиморфизма C677T на гена за MTHFR при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия с ХБЗ I-II ст.

На фигура 11 са представени резултататите от проведеното ехографско изследване за определяне IMT на каротидните артерии и корелацията им с полиморфизма C677T на гена за MTHFR при пациенти със ЗД 2 и диабетна нефропатия с ХБЗ I-II ст. От фигурата се вижда, че IMT при хомозиготите 677T>T за MTHFR (1,07) е по- висок от IMT при хетерозиготите 677 C>T за MTHFR (1,01) и тези с нормален гетотип IMT (0,82). Проведеният корелационен анализ показа висока корелация на IMT и полиморфизма C677T на гена за MTHFR - R2 - 0,8981. 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<0,005.



Фиг.12 Резултатати от проведеното Dopller ехографско изследване за определяне IMT на каротидните артерии и корелацията им с полиморфизма 4G/5G на гена за PAI-1 при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия с ХБЗ I-II ст.

На фигура 12 са представени резултататите от проведеното ехографско изследване за определяне ІМТ на каротидните артерии и корелацията им с полиморфизма 4G/5G на гена за PAI-1 при пациенти със ЗД2 и диабетна нефропатия с ХБЗ I-II ст. От фигурата се вижда, че ІМТ при хомозиготите 4G/4G (1,056) е по- висок от ІМТ при хетерозиготите 4G/5G (1,001) и тези с нормален гетотип (0,652) Проведеният корелационен анализ показа висока корелация на ІМТ и полиморфизма C677T на гена за MTHFR - R2 - 0,85. 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 $p<0,005$.

Изводи:

1. ІМТ на каротидните артерии при пациентите с диабетна нефропатия и захарен диабет тип 2 с рисков полиморфизъм за MTHFR е по-висок от ІМТ при пациенти с нормален генотип за MTHFR

2. ІМТ на каротидните артерии при пациентите с диабетна нефропатия и захарен диабет тип 2 с рисков полиморфизъм за PAI-1 е по-висок от ІМТ при пациенти с нормален генотип за PAI-1.

3. ІМТ на каротидната артерия корелира с полиморфизма на гените за MTHFR C677T, PAI-1 4G/5G.

Библиография:

1. Wong, T., Poon, P., Szeto, C., Chung, J., Chan, N., Kam, P., Li, T. Association of plasminogen activator inhibitor-1 4G/4G genotype and type 2 diabetic nephropathy in Chinese patients. Kidney International 57, 2, October 2000, 632-638.

2. Meigs, B., Dupuis, J., Liu C., O'Donnell, J., Fox, S., Kathiresan, S., Gabriel, B., Larson, G., Yang, Q., Herbert, G., Wilson, W., Feng, D., Tofler, H. PAI-1 Gene 4G/5G polymorphism and risk of type 2 diabetes in a population-based sample. Cupples LA. Obesity (Silver Spring). 2006 May;14(5):753-8.

3. Shirakawa, J., Togash,i Y., Tajima, K., Orime, K., Kikuchi, K., Miyazaki, T., Sato, K., Kimura, M., Goshima, Y., Terauchi ,Y. Plasminogen activator inhibitor-1 is associated with renal dysfunction independent of BMI and serum lipid levels in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2012 Jul;97(1):e9-12.

4. Ridker, M. et al. Arterial and venous thrombosis is not associated with the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor gene in a large cohort of US men. Circulation 95, 1997, 59-62.

5. Iwai, N. et al. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor gene is associated with the time course of progression to acute coronary syndromes. Atherosclerosis 136, 1998, 109-14.

6. Ye, S. et al. The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study. Thromb Haemost 74, 1995, 837-5.

7. Ossei-Gerning, N. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography. Arterioscler Thromb Vasc Biol 17, 1997, 33-7.

8. Margaglione, M. et al. The PAI-1 gene locus 4G/5G polymorphism is associated with a family history of coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 18, 1998, 152-6.

9. Xu, F.; Liu, H.; Sun, Y. Association of plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism and type 2 diabetic nephropathy Renal Failure, 2016; Vol. 38 (1), pp. 157-62.

10. Mansfield, W., Stickland, H., Grant, J. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter polymorphism and coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes. Thromb Haemost 74, 1995, 1032-4.

11. Meigs, B., Dupuis, J., Liu, C., O'Donnell, J., Fox, S, Kathiresan, S., Gabriel B., Larson G., Yang Q., Herbert, G., Wilson, W., Feng, D, Tofler, H. PAI-1 Gene 4G/5G polymorphism and risk of type 2 diabetes in a population-based sample. Cupples LA. Obesity (Silver Spring). 2006 May;14(5):753-8

12. Kumar R, Sharma RK and Agarwal S. Genetic predisposition for development of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. Biochem Genet 2013; 51: 865-875.

13. Moczulski, D., Fojcik, H., Zukowska-Szczechowska, E., Szydlowska, I., Grzeszczak W. Effects of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene on the genetic predisposition for diabetic nephropathy Department of Internal Medicine, Diabetology and Nephrology, Silesian School of Medicine, Zabrze, Poland Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 1535–1540.

14. El-Baz, Ahmad Settin, Azza Ismaeel, Abd Allah Khaleel,Tarek Abbas, Wafaa Tolba, Wafaa Abd Allah and Mohammed Abd El-Kader Sobh. MTHFR C677T, A1298C and ACE I/D polymorphisms as risk factors for diabetic nephropathy among type 2 diabetic patients Rizk. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2012 13(4) 472–477.

15. Chen, H., Wei, F., Wang, L., Wang, Z., Meng, J., Jia, L., Sun, G., Zhang, R., Li, B., Yu, H., Pang, H., Bi, X., Dong, H., Jiang, A., Wang, L. MTHFR gene C677T polymorphism and type 2 diabetic nephropathy in Asian populations: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2015;8(3):3662-3670.

16. Rahimi, Z., Hasanvand, A., Felehgari, V. Interaction of MTHFR 1298C with ACE D allele augments the risk of diabetic nephropathy in Western Iran. DNA Cell Biol. 2012 Apr;31(4):553-9.

17. Al-Harbi, M., Farid, M., Gumaa, K., Darwish, H., Alenizi, M., Singh, J. Genetic combination of angiotensin-converting enzyme with methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms and the risk of type 2 diabetes mellitus in Bahrain. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015 Mar; 16(1):172-7.

18. Rahimi, M., Hasanvand A., Rahimi, Z., Vaisi-Raygani, A., Mozafari, H., Rezaei, M., Zargooshi, J., Najafi, F., and Shakiba, E. Synergistic effects of the MTHFR C677T and A1298C

polymorphisms on the increased risk of micro- and macro-albuminuria and progression of diabetic nephropathy among Iranians with type 2 diabetes mellitus. Clin Biochem 2010; 43: 1333-1339.

19. Benrahma, H., Abidi, O., Melouk, L., Ajjemami, M., Rouba, H., Chadli, A., Oudghiri, M., Farouqui, A., Barakat, A. Association of the C677T polymorphism in the human methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with the genetic predisposition for type 2 diabetes mellitus in a Moroccan population. Genet Test Mol Biomarkers. 2012 May;16(5):383-7.

20. Movva, S., Alluri RV, Venkatasubramanian S, Vedicherla B, Vattam KK, Ahuja YR, Hasan Q. Association of methylene tetrahydrofolate reductase C677T genotype with type 2 diabetes mellitus patients with and without renal complications. Genet Test Mol Biomarkers. 2011 Apr;15(4):257-61.

21. Ukinc, K., Ersoz, O., Karahan, C., et al. Methyltetrahydrofolatereductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia as a novel risk factor for diabetic nephropathy. Endocrine 2009; 36: 255–261.

22 Ghadirpour, A., Tarzamni, K., Naghavi-Behzad, M., Abedi-Azar, S., Koushavar, H., Nezami, N. Renal vascular Doppler ultrasonographic indices and carotid artery intima-media thickness in diabetic nephropathy. Med Ultrason. 2014 Jun;16(2):95-9.

23. Naka, K., Papathanassiou, K., Bechlioulis, A., Kazakos, N., Pappas, K., Tigas, S., Makriyiannis, D., Tsatsoulis, A., Michalis, K. Determinants of vascular function in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2012 Oct 12;11:127.

24. Li, F., Tu, F., Li, X., Lu, X., Dong, H., Yu, B., Zhang, R., Bao, Q., Jia, P., Hu, M. Low-grade albuminuria is associated with early but not late carotid atherosclerotic lesions in community-based patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2013 Jul 24;12:110.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЕКТОПИЧНА НЕВРОХИПОФИЗА – РЯДКА ПРИЧИНА ЗА ХИПОПИТУИТАРИЗЪМ НА МАГНИТНО РЕЗОНАСНО ОБРАЗНО ИЗСЛЕДВАНЕ

Интесар-Виктория Малла Хуеш, Дора Златарева
Катедра по образна диагностика, МУ-София
Клиника по образна диагностика УМБАЛ „Александровска“

ECTOPIS NEUTOHYPOPHYSIS – RARE CAUSE OF HYPOPITUITARISM USING MAGNETIC RESONANCE IMAGING METHOD

Intesar-Victoria Malla Houech, Dora Zlatareva

Abstract:
Ectopic Neurohypophysis (EN) is a rare condition characterized by hypopituitarism. Its incidence in population is 0.5/1mln live births. Predisposing factors can be prenatal genetic, complicated breech delivery, head trauma or association with other conditions such as grey matter heterotopy, corpus callosum and ventricular dysplasia. The aim of this article is to objectify the need of MRI of the pituitary in patients with hypopituitarism and to illustrate different causes and positions of ectopic neurohypophysis

3T MRI of the pituitary gland was performed on 274 patients, mostly due to hormonal disorders. The MR protocol started with axial T2 as an overview sequence to exclude any brain pathologies. T1, T2 sagittal and coronal images were obtained precontrast to evaluate the pituitary gland. A dynamic postcontrast series as well as a delayed phase were performed in coronal plane to assess structural changes in the gland. Contrast medium used was Gadolinium 0.1mmol/kg.
In 1% of the patients the typical T1 bright spot of the neurohypophysis was not found on its anatomical place. Those patients presented with hypopituitarism. The posterior pituitary lobe was either seen right next to the optic chiasm or distally in the infindibulum. The anterior lobe was small. The stalk was either absent or there was no connection with the anterior lobe. Findings were consistent with ectopic neurohypophysis. Breech delivery and traumatic conditions were baseline factors.

MR is the gold standard in visualization and assessment of the sellar and parasellar region. Although a rere entity, EN should be excluded in hypopituitarism cases as it determines the

therapeutic outcome.
Key words: ectopic neurohypophysis, MRI, hypopituitarism

Ектопичната неврохипофиза е рядко заболяване, характеризиращо се с белези на хипопитуитаризъм. Среща се в около 0,5/1млн живи раждания. Предразпологащи фактори са пренатални генетични, усложнено раждане в седалищно предлежание, травма на главата, пост хиругични усложнения. Асоциира се и с дисплазия на корпус калозум и латералните вентрикули, както и други миграционни нарушение като хетеротопия на сиво мозъчно вещество.[i]

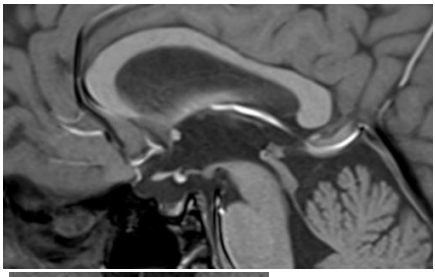
Целта на тази статия е да докаже докаже необходимостта от магнитно-резонансно образно изследване на хипофизата при пациенти с хипопитуитаризъм. Да се изобразят различни причини и позиции на ектопична неврохипофиза.

Материали и методи:
Магнитно-резонасно изследване с насоченост хипофиза беше проведено на 247 пациента с напрегнатост на магнитеното поле 3T на пациенти с хормонални нарушения. Протоколът на изследването включва аксиален T2 образ на главния мозък за изключване на съпътстваща мозъчна патология. Построени са T1 и T2 сагитални и коронарни серии без контрастна материя с цел оценка на хипофизарната жлеза. Интензитет на аденохипофизата се сравнява с този на понс. Оценява се наличието и локализацията на хиперинтесния сигнал на неврохипофизата. Динамична серия контрастирани образи е проведена в коронарна равнина за доказване на структурни промени в жлезата, за оценка на околните структури и евентуалната им инвазия в случаи на макроаденоми. Изследването с насоченост хипофиза завършва с късна фаза, я която се наблюдава хомогенно контрастирана жлеза. Образите са обработени и анализирани на работна станция Syngo. Контрастната материя използвана е Gadolinium, дозирана според телесното тегло на пациента - 0.1mmol/kg. В случаи на клаустрофобични пациенти или малки деца, изследването се провежда под анестезия.

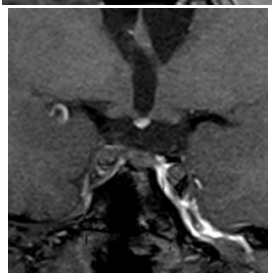
Резултат:
В 1% от пациентите, характерният хиперинтенсен T1 сигнал на неврохипофизата не се откри на анатомичното си място. Задният дял на хипофизата се намери на в близост до оптичната хиазма или дистално от инфундибулума. Аденохипофизата във всички случаи се представи с намалени размери. Инфундибулум не се установи или се визулизира прекъсната връзка с аденохипофизата. Находките от образното изследване, в корелация с клиничните белези на хипопитуитаризъм бяха съвместими със състоянието ектопична неврохипофиза. Предразпологащи фактори при тези пациенти бяха раждане в седалищно предлежания и травматични състояния в областта на главата.

Случай 1
Представяме случай на 18 годишно момиче, с нисък ръст, липса на вторични полови белези, аменорея. Детето е родено от патологично протекла бременност при майка диагностицирана с хипертония, в седалищно предлежение и е проплакало със забавяне. В детството е диагностициран хипопитуитаруизъм. Актуалните хормонални изследвания показваха намалено ниво на растежен, фоликуло стимулиращ, тиреотропен хормони и естрадиол. На проведенето магниторезонансно образно изследване се установиха следните находки – намален размер на аденохипофизата и неанатомично разположение на неврохипофизата. Задният дял на жлезата се откри краниално разположен, в съседство с оптичната хиазма и се изобрази с хиперинтесен сигнал на T1 образите. Инфундибулум не се откри. Описаните находки в корелация с клиничната картина бяха интерпретирани като

ектопична неврохипофиза.



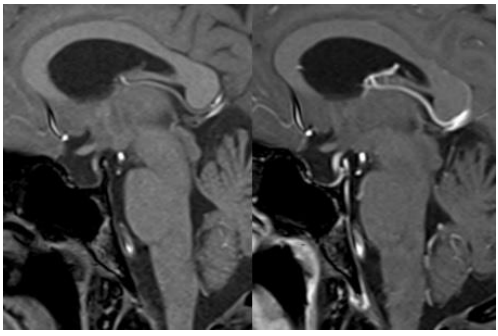
МРТ на хипофиза. 18г. Ж. Т1 образ, сагитална равнина. Хиперинтенсен Т1 сигнал на ектопична неврохипофиза в съседство с оптичната хиазма.



Т1 FLAIR в коронарна. Хиперинтенсен Т1 сигнал на ектопична неврохипофиза в съседство с оптичната хиазма.

Случай 2

Пациент на 45г. от женски пол с белези на хиперкотизолизъм, анамнеза за проведена транссфеноидална аденомектомия по повод интраселарен продуциращ аденом 3 години по-рано. Към момента на изследването е с оплаквания от повишаване на теглото, стрии по тялото, промяна на чертите на лицето – „лунно лице, отоци по долните крайници, полидипсия, полиурия, главоболие и световъртеж. Магнитнорезонасното образно изследване се проведе нативно и след приложение на контрастна материя. Села турцика се визуализира изпълнена с ликвор. В лявата половина на турското седло се визуализира мекотъканна находка, която представлява остатъчна хипофиза. Последната се представи с намалени размери. Дистално в инфундибулума, който се представи изместен наляво се установи хиперинтенсен Т1 сигнал. Хиазма оптикум се визуализира по-каудално от обичайното си място и на коронарните образи не се изобрази в хоризонтална равнина. Описаните находките се интерпретираха като постоперативни промени на хипофизата и ектопична неврохипофиза, разположена дистално в инфундибулума.



МРТ на хипофиза. 45г., Ж. Т1 образи – преди и следприложение на контрастна материя. Хиперинтесенн Т1 сигнал дистално в инфундибулума.

Дискусия:

Ектопичната неврохипофиза е най-често вродено състояние, което се изяваява с клинични прояви на панхипопитуитаризъм. Хипопитуитаризмът е също вродена патология е счестотата около 1-42 случая/1 млн популация. Три пъти по-често е при жените. Проявява се със забавено физическо развитие и най-често с ниски нива на растежен хормон. В по-редки случаи е налице и намалена функция на хормоните на аденохипофизата.

Съществуват хипотези, че седалищното предлежание на плода по време на раждане би могло да доведе до хипопитуитаризъм, в следствие на травматично увреждане на инфундибулума. Такива случаи, описани в литературата са по типа на миграционните нарушение. Поради тази причина състоянието се асоциира и с хетеротопия на сиво мозъчно вещество.
Също така се описват случаи на дисгенезия на хипоталамуса, асоциирана с такава на корпус калозу, мозъчните вентрикули и хипофизарната жлеза.
Магнитно-резонансното образно изследване е златен стандарт в изследването на хипофизарната жлеза. Дава точна оценка както на селарната, така и на параселарна област. С усъвършенстването на технологиите, методът се превърна в по-чувствителен по отношение на патология на хипофизата. Стана възможно изобразяването на различните й отдели. Аденохипофизата се представя като хипоинтенсна на Т1 образите и нейният сигнален интензитет се сравнява с този на понса. [ii] Нормалният образ на неврохипофизата се изобразява като хиперинтесен Т1 сигнал.[iii] Така нареченият "bright spot" на задния дял на хипофизата се свързва с това, че в нея се намират хормони, които се транспортират от таламуса в невросекреторни молекули, чиято обвивка представлява липидна мембрана. Тази липидна мембрана се изобразя с хиперинтенсен сигнал на Т1 образите.
В 20% от популацията този хиперинтенсен Т1 сигнал липсва, без да е установена патология за тази находка. Хиперинтенсният Т1 сигнал на задния дял на хипофиза при педиатричната популация е важен диагностичен показал и е отговорен за добра хидратираност на детето. [iv]
В диференциално диагностично отношение биха могли да се обсъдят – неврином на оптичната хиазма, който би показал интензивно контрастиране след приложение на контрастна материя. В тези случай нормална образна находка на питуитарната жлеза би помогнала диагнозата.
Киста на Ратке се отличава с нейния хипоинтенсен Т1 сигнал и хиперинтесен Т2 сигнал. Описани са в литературата случаи на киста с високо протеиново съдържание, което може да затрудни диагнозата и да се изобрази с Т1 хиперинтенсен сигнал. Не на последно място в обсъждането може да коментира тромбозирала аневризма, за чието доказване е нужно провеждане на ангиография.
В първия ни случай, момиче с нисък ръст, панхипопитуитарузъм и образните находки от намалени размери на аденохипофизата, липса на неврохипофиза на анатомичното й място и невизуализация на инфундибулума покриват литературните критерии за състоянието ектопична неврохипофиза. Също така пациентът е роден след патолична бременност и в седелищно предлежания, които се асоциират с това състояние. [v]
При втория пациент след проведена оперативна интервенция по повод питуитарен аденом се установиха магнитнорезонансни данни за намалени размери на аденохипофизата, както и дистално визуализиращ се „bright spot" на Т1 образите преди и след приложение на контрастна материя. Находките са съвместими с диагнозата ектопична неврохипофиза след проведена хирургична намеса.

Магнитно-резонансното образно изследване е златен стандарт за визуализация и оценка на селарна и параселарна област. Въпреки че е рядко срещано състояние, ектопична неврохипофиза трябва да бъде изключена при пациенти с хипопотуитаризъм, тъй като това повлиява терапевтичното поведение.

[i] Ectopic neurohypophysis associated with aplasia of the infundibulum, {Online}. URL: http://www.eurorad.org/case.php?id=1751 DOI: 10.1594/EURORAD/CASE.1751 (**S. Cakirer 2002, Jul 27**).

[ii] The value of high-field MRI (3T) in the assessment of sellar lesions. Eur J Radiol. 2005 Jun;54(3):327-34**. (Pinker K et al 2005)**

[iii].Imaging of pediatric pituitary endocrinopathies. Indian J Endocrinol Metab. 2012 Sep;16(5):682-91. doi: 10.4103/2230-8210.100635. **(Chaudhary V[1], Bano S 2012)**

[iv] Contribution of Magnetic Resonance Imaging in Non-Tumoral Hypopituitarism in Children **(Garet C. et al, 2007)**

[v] Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency. J Pediatr 120(6):886-91 **(Argyropoulou M, et al 1992)**

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ СЕРОЗЕН ОТИТ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ

Илиан Дойков
Клиника по УНГ болести, УМБАЛ Каспела, Пловдив
Катедра по УНГ болести, Медицински Университет Пловдив

SURGICAL MANAGEMENT OF SEROUS OTITIS IN CHILDHOOD

Ilian Doykov
Clinic of ENT Diseases, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Department of ENT Diseases, Medical University Plovdiv

Abstract: Otitis media with effusion is defined as the presence of fluid in the middle ear without symptoms of acute ear infection. In most children and especially following an episode of acute otitis media, otitis media with effusion will resolve 2 or 3 months. Hearing loss is usually mild, but may impair cognitive and language function in children and result in disturbances in psychosocial adjustment.
Key words: otitis media with effusion, surgery, children.

Резюме: Серозният отит представлява излив на течност в средното ухо без симптоматика на остра ушна инфекция. При повечето деца, особено след епизод на остър среден отит, серозният отит може да продължи два или три месеца. Загубата на слуха е обикновено умерена, но познавателната и езикова функция при децата е съществена и резултата от заболяването може да доведе до нарушения в психологичното им приспособяване.
Ключови думи: серозен отит, деца, хирургия.

Въведение: Насочването на децата със серозен отит (СО) от доболничната помощ за консултация с оториноларинголог, аудиолог или логопед е от съществено значение. Ранната диагноза помага на клиницист да вземе своевременни мерки за лечение, за да предотврати загубата на слуха, евентуалните нарушения в говора и адаптивната комуникативност на децата. Оториноларингологът трябва да документира продължителността на излива в средното ухо, както и да подсигури допълнителна информация по отношение на анамнезата за съществуващ или прекаран остър среден отит (ОСО); за резултатите от клиничния преглед; за психологичното и умствено развитие на детето.

Тези препоръки наблягат на важността от взаимодействието между клиницист от доболничната помощ, оториноларинголога, аудиолога и логопеда. Родителите могат да бъдат обърканни, когато се вземе решение за операция на тяхното дете, поради противоречивата информация за алтернативните консервативни стратегии. При по-добре документирани СО анамнези, има ясна нужда от изработката на по-добри механизми за пренос на информация от звената за доболнична помощ и специалистите[1].

Съвременни възгледи за поведение при наличен серозен отит: При насочването на дете към УНГ, клиницистът от доболнична помощ трябва да обясни на родителите следните неща:
1. *Причина за насочването:* трябва да обясни дали детето се насочва за клиничен преглед или аудиологично (тимпанометрично) измерване и възможността от предстояща хирургична интервенция.
2. *Очаквания:* трябва да обясни, че може да бъде препоръчана хирургична намеса и да обясни на родителите, че оториноларинголога ще обясни ползите и рисковете от интервенцията.
3. *Процес на вземане на решение:* трябва да обясни, че има много алтернативи за лечение и че хирургичните решения са селективни. Родителите трябва да бъдат насърчавани да изразяват техните страхове и загриженост относно хирургичното лечение, за да могат по-лесно да ги преодолеят.

При насочването на дете към УНГ, аудиолог или логопед минималната информация, която трябва да бъде изпратена в писмен вид трябва да включва:

- Продължителност на СО: да се отбележи колко дълго време е присъствала течността в средното ухо (щателна анамнеза);
- Латералитет на СО: да се отбележи дали е засегнато едното или двете уши;
- Има ли резултати от предишно слухово изследване или тимпанометрия;
- Подозирани езикови или говорни проблеми: да се отбележи дали има забавяне в проговарянето и езиковото развитие и дали родителите е изразили съмнение относно комуникативните способности на детето;
- Състояния, които могат да обострят ефектите на СО: да се отбележи дали детето страда от състояния като: постоянна загуба на слуха, увредено когнитивно мислене, забавяне в развитието, заешка или вълча уста, нестабилна семейна или домашна среда;
- Анамнеза на ОСО: да се отбележи дали детето има анамнеза за хронично рецидивиращ ОСО;

Допълнителната медицинска информация, която трябва да бъде осигурена на УНГ специалиста от доболничната помощ включва:

- Отношението на родителите към предстояща хирургична намеса: да се отбележи дали родителите са за или против хирургичната намеса като лечебна процедура;
- Съпътстващите заболявания, които могат да изискват допълнителна хирургична намеса: да се отбележи дали има придружаващи заболявания, които могат да застрашат хирургичната намеса при условия, че детето е подложено на обща анестезия (носна обструкция и хъркане, които могат да бъдат показания за аденотомия или обструктивно дишане по време на сън, което е показания за тонзилектомия);
- Общ статус на детето: да се отбележи дали има заболявания, които предствляват проблем за хирургичната намеса или за даването на обща анестезия като например: вродени пороци на сърцето, нарушения в кръвосъсирването, астма или реактивни болести на дихателните пътища, фамилна анамнеза за злокачествена хипертермия.

След оценка на състоянието на детето оториноларинголога, аудиолога и логопеда трябва да информират специалиста от доболничнта помощ относно евентуалните планове за допълнително изследване, както и да дадат своите препоръки за по-нататъшния мониторинг и лечение.

Хирургична интервенция: *Когато детето е кандидат за хирургична интервенция, поставянето на тимпаностомна тръба е предпочитаната първична процедура. Аденотомията не трябва да сеизвършва без наличие на ясни индикации за това (носна обструкция или хроничен аденоидит). Повторната хирургия се състои от аденотомия + миринготомия с/без инсерция на тръбичка. Тонзилектомията сама по себе*

си или миринготомията не бива да бъдат използвани като самостоятелни техники за лечението на СО.

Хирургията за СО до голяма степен зависи от слуховата загуба, съпътстващите симптоми, както и от очакваната възможност за спонтанна резорбция на излива в средното ухо. Кандидатите са деца със СО, продължаващ **> 4 месеца** с: персистираща загуба на слух; рецидивиращ или персистиращ СО при рискови деца без оглед на техния слухов статус; както и СО съпроводен със структурна увреда на тъпанчевата мембрана или средното ухо. Препоръките за оперативно лечение трябва да бъдат индивидуализирани на основата на консенсус между специалиста от доболничната помощ, оториноларинголога и родителите, че детето ще има само ползи от интервенцията. Рисковите деца със СО, независимо от продължителността му, са кандидати за по-ранна хирургична намеса. Тимпаностомните тръби се препоръчват като първична процедура, тъй като рандомизираните проучвания показват средно 62% понижаване на течността[3]. Слуховата загуба се подобрява със средно от 6-12dB[4]. Аденотомията + миринготомията (без инсерция на тръба) има сравнима ефикастност при деца на 4 или повече години[3], но процедурата е по-инвазивна и съпроводена с допълнителни хирургични и анестезиологични рискове. Подобно на това добавения риск от аденотомия превъзхожда ограничените кратковременни ползи при деца на 3 г. възраст без тимпаностомни тръби[5]. Именно за това, аденотомията не се препоръчва като първична процедура при СО без наличието на ясни индикации за това като: аденоидит, постназална обструкция или хроничен синуит[14].

Приблизително 20-50% от децата, които имат тимпаностомни тръби се оплакват от екзацербация на СО след изваждане на тръбата, което изисква допълнителна хирургия[3,6]. Когато детето се нуждае от повторна хирургия за СО се препоръчва повторна аденотомия, понеже тя води до 50% редукция на нуждата за бъдеща хирургична намеса[7]. Нуждата от аденотомия е отчетлива при 2 годишните и най-голяма при децата на 3 или повече години, независимо от размера на аденоидната вегетация[7]. Миринготомията се прави паралелно с аденотомията. Миринготомията + аденотомията е ефективна при деца на 4 или повече год.[3], но инсерцията на тръба се препоръчва при по-малки деца.

Тонзилектомията или Миринготомията без аденотомия не се препоръчват за лечението на СО, въпреки че тонзилектомията е или неефективна или с ограничена ефикастност[13]. Рискът от хеморагия (приблизително 2%) и допълнителната хоспитализация превалират над потенциалните ползи при условие, че не съществуват ясни индикации за тонзилектомия. Миринготомията сама по себе си без поставянето на шънт или аденотомия е неефективна за хроничен СО[3], понеже инцизията се затваря в рамките на няколко дни. Лазерно асистираната миринготомия удължава вентилационния период с няколко седмици[9], но все още не са извършени рандомизирани проучвания, за да се установи точната ефикасност на процедурата. Тимпаностомните тръби вентилират средното ухо средно 12-14 месеца[4].

Анестезиологичният морталитет е приблизително 1/50 000 при амбулаторната хирургия, но сегашната смъртност е по-ниска[10]. Ларингоспазмът и бронхоспазмът се проявяват по-често при анестезия върху деца отколкото при възрастни[12]. Последствията от продължително носене от тимпаностомни тръби са чести, но транзиторни (оторея) или не повлияват на функцита (тимпаносклероза, фокална атрофия или плитък ретракционен джоб)[4]. Перфорациите на тъпанчевата мембрана, които изискват лечение се наблюдават при 2% от децата след поставянето на кратковременни тръби и при 17% след дълговременни тръби[11]. Кървенето при аденотомия е от 0.2% до 0.5%[6] и 2% транзиторна велофарингеална недостатъчност[5]. Другите потенциални рискове от аденотомията като: назофарингеална стеноза и персистираща велофарингеална инсуфициенция могат да бъдат сведени до минимум чрез подходяща селекция на пациенти и хирургична техника[7,8].

Има ясно превалиране на ползите над вредите по отношение на излива в средното ухо след хирургична намеса по повод на СО. Слуховата загуба, както и честотата на ОСО намаляват след извършената аденотомия. Все още обаче, информацията при деца <4г. след

аденотомия остава ограничена. Изчислено е, че трябва да бъдат направени 8 аденотомии, за да се избегне едно единствено поставяне на тимпаностомна тръба.

Заключение: На основата на медицината, базирана на доказателства са формирани основните препоръки за разпознаване, мониторинг и лечение на деца със СО. Препоръките улесняват поставянето на точна диагноза и осигуряват опции за разнообразни терапевтични стратегии, включващи наблюдение, медицински интервенции, както и насочване към специализирани болнични звена за хирургична намеса[1]. Настоящите препоръки са ценно помощно средство както за педиатрите, общопрактикуващите лекари, така и за оториноларинголозите по отношение на лечението на децата със СО.

Литература:

1. ВИЧЕВА, Д. Серозен отит в детската възраст – точна диагностика и клинично поведение. Медпост, 2016; 2 (14):8-11.
2. Reichman S. The generalist's patient and subspecialist. Am J Manag Care 2002; 8:79-82.
3. Mandel Em, Rockette HE, Bluestone CD Paradise JL, Nozza Rj. Efficacy of myringotomy with without tympanostomy tubes for chronic otitis media with effusion. Pediatr glue ear in children. Eff Health Care 1992; 4: 1-16.
4. University of York Centre for Reviews and Dissemination. The treatment of persistent glue ear of children. Eff Health Care 1992; 4:1-16.
5. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK et al. Adenoidectomy and adenotonsillectomy for recurrent acute otitis media: parallel randomized clinical trials in children not previously treated with tympanostomy tubes. JAMA 1999, 282: 945-953.
6. Boston M, McCook J, Burke B, Derkay C. Incidence of and risk factors for additional tympanostomy tube insertion in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 293-296.
7. Coyte PC, Croxford R et al. The role of adjuvant tympanostomy tube insertion in children. N Engl J Med 2001; 344: 1188-1195.
8. Maw AR. Chronic otitis media with effusion (glue ear) and adenotonsillectomy: prospective randomized controlled study. Br Med J 1983; 287: 1586-1588.
9. Cohen D, Schechter Y et al. Laser myringotomy in different age groups. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127: 260-264.
10. Holzman RS. Mrbility and mortality in pediatric anaesthesia. Pediatr Clin North Am 1994; 41: 239-256.
11. Kay DJ, Nelson M, Rosenfeld RM. Meta-analysis of tympanostomy tube sequelae. Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 124: 374-380.
12. Bernstein JM. The role of allergy in Eustachian tube blockage and otitis media with effusion: a review. Otolaryngol Head neck Surg. 1996; 114: 562-568.
13. Ishii TM, Toriyama M, Suzuki JI. Histopathological study of otitis media with effusion. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1980; 89 (suppl): 83-86.
14. Hurst DS. Allergy management of refractory serous otitis media. Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 102: 664-669.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

РОЛЯ НА СИМПТОМАТИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ГОРНИТЕ ДИХАТЕЛНИ ПЪТИЩА

Илиан Дойков
Клиника по УНГ болести, УМБАЛ Каспела, Пловдив
Катедра по УНГ болести, Медицински Университет Пловдив

THE ROLE OF SYMPTOMATIC TREATMENT IN INFLAMMATORY DISEASES OF UPPER RESPIRATORY TRACT

Ilian Doykov
Clinic of ENT Diseases, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Department of ENT Diseases, Medical University Plovdiv

Abstract
During the winter there is an increase in the incidence of inflammatory disease of the upper airways, especially in children. Acute otitis and rhinosinusitis are some of the most common entities in general. Etiology is viral in the majority of the cases. That is why contemporary consensuses limit the use of antibiotics and prioritize the treatment of symptoms. This is a review of the treatment protocols of the acute inflammatory diseases of the upper airways.

Резюме
През зимните сезони се наблюдава активно повишение на простудните заболявания на ГДП, особено в детската възраст. Острият отит и риносинуитът са едни от най-честите заболявания при деца. Голям процент от тях са с вирусна етиология. Ето защо съвременните консенсуси препоръчват да се ограничи използването на антибиотици и се дава приоритет на симптоматичното лечение. В настоящото правим преглед на терапевтичните протоколи при тези заболявания.

Въведение:

През зимните сезони се наблюдава активно повишение на простудните заболявания на ГДП, особено в детската възраст, поради несъвършения имунен отговор на детския организъм[13,15]. Какво трябва да бъде съвременното и своевременно поведение на общопрактикуващия лекар, на педиатъра и на оториноларинголога?

<u>Остър среден отит:</u> Под остър отит се разбира инфекция на средното ухо с остро начало, признаци на възпаление и наличие на излив. Това е една от най-честите диагнози, която се поставя при децата[20]. От него боледуват пациенти от всички възрастови групи, вкл. и новородените но на практика клиницистите често го хипердиагностицират. Острият среден отит (ОСО) се счита за рецидивиращ, когато са налице 3 епизода в рамките на 6

месеца или 4 и повече епизода в рамките на 1 година[1]. Затова познаването на заболяването и правилното му лечение имат важно значение за изхода, следователно и съдбата на детето[2].

Епидемиология. Около 2/3 от всички деца са имали поне един епизод на ОСО преди 1-годишна възраст, а 80 % са имали такъв до 3 години. Тази предразположеност на най-малките към заболяването се определя от имунологични особености (периода на физиологично ниското производство на собствени имуноглобулини и липса на антитела срещу S.pneumoniae) и анатомични фактори (къса и по-широка евстахиева тръба, която излиза под по-малък ъгъл)[3].

Етиология. Данните за нашата страна показват ролята на следните бактериални агенти в етиологията на ОСО: S.pneumoniae – 36 %; H.influenzae – 22 %; S.aureus – 18 %; M.catarrhalis – 8 %; tr. β-haemolyticus гр. А – 8 %; E.fecalis – 6 %; H.parainfluenzae – 2 %. При това тези резултати не са по-различни от резултатите публикувани в много европейски страни[20].

Клинична картина. Майката съобщава за фебрилитет, болка в ухото, неспокойствие, въртене на главата, оторея и др. На съчетанието повишена температура и остра болка в ухото може да се разчита при деца на възраст над 3 години. В тези случаи индикациите за отоскопия са разширени[5]. При нея тъпанчевата мембрана обикновено показва признаци на възпаление, като се започне с хиперемия на тъпанчевата мембрана и се стигне до образуването на гноен излив в средното ухо, при липсваща мобилност на мембраната[7]. Обикновено е налице изпъкналост в задния ù квадрант.

Лечение. То се провежда при неусложнено протичане на ОСО. *Основни цели на консервативното лечение:*

- Антибиотично лечение, което според Европейските препоръки се следва правилото „виж и изчакай“, но според възрастта на пациента и клиничната му симптоматика. В този аспект се започва незабавно АБ терапия или до 72 часа от поставяне на диагнозата.
- Повлияване на болката
- Преоценка на диагнозата и назначеното начално лечение, при липса на ефект от него.

Днес има два подхода за лечение на ОСО. Първият от тях, наречен *„наблюдение и изчакване”,* цели да се ограничи свръхупотребата на антибиотици, като се насърчава рационалната им употреба в условията на увеличаваща се антибиотична резистентност. При вторият дори съмнението за ОСО изисква *незабавно започване на етиологична терапия.* Кой от двата подхода ще бъде приложен зависи от няколко фактора: *възраст на детето, сигурност на диагнозата, тежест на протичане и възможност за проследяване на детето.* Оталгията е друг важен симптом, който отлично се повлиява от ушни капки[6]. Принципно дозировката при възрастни и деца над 3 години е 6-10 капки 3-4 пъти дневно, а при деца до 3 години - 3-4 капки 2 пъти дневно. Друго много ефективно симптоматично средство, което бързо овладява болковия синдром е ибупрофена или парацетамола, които притежават противовъзпалително, болкоуспокояващо и температуропонижаващо действие[9]. Не препоръчвайте лекарствата повече от 3 дни. Хирургичните методи на лечение на ОСО могат да се разделят на 3 процедури: тимпаноцентеза, миринготомия и миринготомия с поставяне на вентилационна тръба. *Тимпаноцентезата* най-често е диагностична и обикновено разрезът от игла върху тъпанчевата мембрана е достатъчно малък, за да се позволи излекуване в рамките на 1-2 дни. При *миринготомията* се прави разрез и канализация на тъпанчето с нож, което позволява на събралата се течност да се излее в ушния канал. В зависимост от размера на разреза и метода, който е използван тъпанчевата мембрана обикновено се връща към нормалното си състояние за няколко дни до няколко седмици. *Миринготомия с поставяне на тръба* се извършва, за да се постигне вентилация на средното ухо и да се позволи в по-дългосрочен план канализация и достъп за лечение или профилактика.

<u>Ринити, Риносинуити, Синуити и Носна Обструкция:</u>

Ринитите често хронифицират в детската възраст[10]. Доброто им познаване е от

съществено значение. Правилното и адекватно лечение, помага да се избегнат евентуални усложнения при децата.

Класификация:

- Инфекциозни ринити – остри и хронични;
- Алергични ринити – сезонни и целогодишни;
- Неалергични, неинфекциозни – структурни, холинергични (вазомоторни), неалергични с еозинофилия (NARES), хормонални, медикаментозни.

Риносинуитът е заболяване, което персистира на базата на носна обструкция, водеща до засягане на структурите в носа и синусите. Вирусните ринити не могат да бъдат отдиференциирани от риносинуитите[12]. Диагнозата на риносинуитите (РС) се базира на клиничните изследвания и продължителността на симптоматиката[11]. През първите 7-10 дни е трудно да се направи диференциация между инфекции на ГДП и РС. Някои остри инфекции могат да прогресират в усложнени РС. При острите РС продължителността е до 10 дни. Хроничните РС са с продължителност повече от 12 седмици. Рецидивиращите РС имат остри епизоди на атака и периоди на затишие. При пациенти, които започват терапия с АБ, често е трудно да се отдиференцират хронични от остри, поради единични симптоми, защото понякога се маскират клиничните изяви при даването на медикаменти[13].

Деца с ринорея и носна обструкция имат симптоми не само за алергия, но и за инфекция, чуждо тяло, структурни промени, лекарствена реакция или неоплазми[16]. Носните инфекции се характеризират с хиперемирана лигавица и гнойна секреция. “Простудата” или ОВИ клинически протичат с ринорея и кихане, също като при алергичен ринит. След няколко дни, цветът на секрета се променя, преобладават повече неутрофили, сгъстява се и постепенно изчезва. При едностранна обструкция се мисли за девиация на септум, пропусната хоанална атрезия, чуждо тяло в носа или неоплазма[15]. Медикаментозният ринит е често срещан в ежедневната практика. Това се обяснява с факта, че постоянно се боледува и то най-често от носа, затова пациентите по-продължително време слагат капки и то безразборно, без да са запознати с функциите на носната лигавица, както и с различните наименования на капките (т.е. една и съща химична съставка). Не трябва да се дават локални вазоконстриктори повече от 1 седмица! При атрофичен ринит, при постоперативно лечение на нос и синуси, при синуити, при обострен хроничен ринит за предпочитане е да използваме маз за нос. Предимството на мазта е, че по-дълго действа върху носната лигавица, има защитен механизъм за муко-цилиарния клирънс и овлажнява носната мукоза[18]. Ежедневнит епромивки с морска вода спомагат за почистване на носната лигавица[19]. Успешната терапия се базира на доброто познаване на евентуалните причинители в детската възраст и правилния избор на медикаменти[20,21]. От особена важност е добрата колаборация на общопрактикуващия лекар, на педиатъра с оториноларинголога, защото пациентите боледуват от чести инфекции на ГДП, които се усложняват със синуити, аденоидити, отити. Не бива да се пренебрегва ушно-носно-гърления преглед. Всяко едно недобро лекуване води до следващо усложнение и намаление на имунитета, което още повече затруднява клиничната картина.

<u>Симптомът: „Кашлица” при следните възпалителни заболявания на ГДП:</u>

- Алергия и астма
- Белодробни инфекции като пневмония или остър бронхит
- Хронична обструктивна белодробна болест (емфизем или хроничен бронхит)
- Синуит, протичащ със „следназален капещ синдром”
- Чуждо тяло
- Аденоидит, аденосинубронхит и др.

- Белодробна болест като бронхектазии, интерстициална белодробна болест или тумори
- Гастро-езофагиален рефлукс болест (ГЕРБ)
- Пушене на цигари или експозиция на тютюнев дим (пасивен пушач)
- Експозиция на различни замърсители в околната среда
- АСЕ инхибитори (контролират кръвното налягане).

Кашлянето е физиологичен процес, целящ да запазим нашите въздушни пътища от носа и устата чисти. Прекомерното кашляне обаче е обезпокоително, тъй като може да бъде скрито заболяване на организма. Някои кашлици са сухи, докато други са продуктивни, т.е тези, които отделят мукус. А по-разбираемият термин за мукус е: храчки. Кашлицата бива остра и хронична: Острите кашлици обикновено започват внезапно. Дължат се често на простуда, вирусна инвазия или синусна инфекция. Те обичайно отшумяват след две до три седмици, докато хроничните кашлици продължават за повече от две до три седмици. Необходимо е да се извърши щателен медицински преглед, включващ: отоскопия; предна, средна и задна риноскопия (за предпочитане с носен ендоскоп); мезофарингоскопия; рентгенография на околоносни кухини и епифаринкс – профил; риноманометрия и акустична ринометрия; при необходимост КТ на околоносни кухини и епифаринкс; индиректна и директна ларингоскопия; бронхоскопия; скопия на бял дроб; белодробни функционални тестове; анализ на храчки; рентген на бял дроб; фиброгастроскопия и pH-метрия; тест за алергия и др[21].

Лечението на острата кашлица се третира със симптоматични средства или сиропи за кашлица в зависимост от естеството на кашляне. Ако кашлицата се дължи на алергия от различни инхаланти, полени, тютюн и др.; трябва едно по-детайлно проучване на състоянието на горните и долни дихателни пътища; трябва една непрестанна профилактика на алергията, за да може пациентът да се чувствува свободен да диша и да няма кашляне. При бурна кашлица с жилава секреция и при възпалителни заболявания на дихателните пътища се препоръчва употребата на муколитик. Продължителността на лечението е от 5 до 7 дни.

Заключение:

Възпалителните заболявания на ГДП са чести и важни, поради способността си да продължат по-дълго време и да се усложнят[19]. Ранното разпознаване и точната терапия помагат да се предотвратят клиничните изяви и техните усложнения. Добрата колаборация между оториноларинголога, педиатъра и общопрактикуващите лекари е от значение за обединение на знанията и провеждане на лечение в правилната посока. Необходимо е клиничната картина да се обсъжда съвместно, както и да се обръща внимание на тяхната диференциална диагноза. Богатата гама от медикаменти, както и доброто им познаване относно ефективността им, ще ни помогне в ефикастното симптоматично лечение на възпалителните процеси на ГДП при деца и възрастни, които горещо препоръчваме в ежедневната ни общопрактикуваща, педиатрична и оториноларингологична практика[17].

Литература:

1. Agbabiaka TB, Guo R, Ernst E. Pelargonium sidoides for acute bronchitis: A systemic review and meta-analysis. Phytomedicine, 2008 May; 15(5): 378-85
2. Bule TR, eds. Scott-Brown's Otolaryngology, Vol.4. Rhinology. London: Butterworths, 1987.
3. Djupesland PG, Lyholm B. Nasal airway dimensions in term neonates measured by continuous wide-band noise acoustic rhinometry. Acta Otolaryngol (Stockh) 1997; 117: 424–32.

4. Djupesland PG, Lшdrup Carlsen KC. Nasal airway dimensions and lung function in healthy a wake neonates. Pediatr Pulmonol 1998; 25: 99–106.
5. Druce HM, Kaliner M. Allergic rhinitis. JAMA 1988; 259: 260-3.
6. Giebink GS. The microbiology of otitis media. Ped Infect Dis J 1989; 8: S18-S20.
7. Howie VM, Plosard JH. Bacterial etiology and antimicrobial treatment of exudativa otitis media:relation and antibiotic therapy to relapses. South Med J 1971; 64:233-239.
8. Howie VM, Ploussard JH, Lester R. Otitis media: a clinical and bacteriological correlation. Pediatrics 1970; 45 29-35.
9. Mackay I, Cole P. Rhinitis, sinusitis and associated chest disease. In: Mackay IS, Macmillan, 1985.
10. Schwartz AR: Bacteriology of otitis media:a review.Otolaringol Head and Neck Surg 1981; 89: 444-450.
11. Stammberger H. Nasal and paranasal sinus endoscopy. A diagnostic and surgical approach to recurrent sinusitis. Endoscopy 1986; 18:213-8.
12. Timmer A, Guenther J, Ruecker G, Motschall E, Antes G, Kern WV. Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infectiones. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3.Art. No.:CD006323.DOI: 10.1002/14651858.CD006323.pub2.
13. Vicheva, D. Acoustic rhinometry in patients without nasal symptoms. Turkey, Antalya, 21-26.05.2005. Turkey, Abstract book, p. 28-29.
14. Вичева Д. Алергичното възпаление стартира от носа. Алергология и клинична имунология. 2003, 26, №3: 3-8.
15. Вичева Д. Приложение на акустичната ринометрия в детската възраст. Педиатрия 2001; 2: 34-38.
16. Вичева Д. Измерване на носа с акустична ринометрия. Медицински преглед. 2004, 3: 69-73.
17. Вичева Д., Акустична ринометрия. Монография, 2003 год., Издателство “Бойкинг” – Пловдив. ISBN 954-91 362-1-3, 2003г.
18. Деспотов О., А. Карапанчев. Фотодокументация на носната лигавица. 1987, XII конгрес, ХЕИ.
19. Деспотов О., В. Павлов, А. Палов. Ендоназална хирургия. Клинична анатомия на носа и околоносните кухини. 1998, II, 30-35.
20. Кабакчиев Г. Детска Оториноларингология, 1980.
21. Ценев, Ив. Клинико-морфологична риноларингология. ISBN 954-430-891-1;2003.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

НОСНО АЛЕРГИЧНОТО ВЪЗПАЛЕНИЕ ИЛИ АЛЕРГИЧЕН РИНИТ

Илиан Дойков
Клиника по УНГ болести, УМБАЛ Каспела, Пловдив
Катедра по УНГ болести, Медицински Университет Пловдив

ALLERGIC NOSE INFLAMMATION OR ALLERGIC RHINITIS

Ilian Doykov
Clinic of ENT Diseases, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Department of ENT Diseases, Medical University Plovdiv

Abstract:

It has long been recognized, that there is an association between allergic inflammation in the upper airway and in the lower airway. Both conditions have similar immunological mechanisms and underlying pathogenesis and, since one will affect the other, neither condition should be treated in isolation. The treatments for allergic rhinitis and asthma follow similar broad principles. We hoped that this review article will provide a stimulus for allergologists to get together with their local otorhinolaryngologists to form combined one stop clinics in order to improve allergic patient diagnosis and treatment.

Key words: allergy inflammation, otorhinolaringologist, allergologist.

Резюме: От дълго време насам се знае за връзката между алергичното възпаление на горните дихателни пътища и на долните дихателни пътища. Двете състояния имат подобни имунологични механизми и основна патогенеза като едната от тях провокира другата. Затова нито едната, нито другата трябва да се третират в изолация. Лечението на алергичния ринит и астмата в общи черти следва подобни принципи. С това изложение се надяваме да стимулираме алерголозите да колаборират с техните оториноларинголози по-ефективно, за да могат съвместно да подобрят диагнозата и лечението на алергичните пациенти.

Ключови думи: алергично възпаление, оториноларинголог, алерголог.

ВЪВЕДЕНИЕ: От дълго време насам се знае за връзката между алергичното възпаление на горните дихателни пътища (алергичен ринит) и на долните дихателни пътища (алергичен бронхит и астма)[1]. 40% от населението с астма има и съпътстващ алергичен ринит. Много теории са предложени за появата и развитието на тези две заболявания, но основен фактор се счита носната обструкция и рефлекторното дишане през устата, което води до загуба на пречистващия ефект на нормалното носно дишане[2,3]. Оралното дишане е нормално, само по време на говорене и упражнение. Астматичните пациенти с орално дишане, излагат тяхното

трахеобронхиално дърво на хиперреактивност. Пациенти с носни полипи са често неатопици, но имат съпътстваща астма. За пример, носните полипи се срещат в 1% от населението, но честотата на пациенти с астма е 13% , от тях 36% имат аспиринов толеранс[4]. Пациенти с алергичен ринит или полипи, които не са давали симптоми на астма често реагират с хиперреактивност на трахеобронхиалното дърво, бронхиална еозинофилия, или покачващи нива на азотен окис[5-8].

ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ: Направени са много проучвания за лечение на алергичното възпаление в носа с изследване на бронхиалната реактивност[9-13]. Необходимо е да се следват следните принципи: при наличие на алергичен ринит и астма трябва да се дават локални (интраназални и инхалаторни) кортикострероиди, като дозата до толкова трябва да е прецизно преценена, че да се избегнат страничните ефекти на кортикостероидите. При пациенти с атопично възпаление, системните H_1 блокери са достатъчни за двете заболявания, но обикновено повече за алергичния ринит. Когато третираме самостоятелно ринита, интраназалните антихистамини, които са добра алтернатива за по-продължително лечение, повлияващо на ринореята и кихането повече, отколкото на обструкцията[14]. Антихистамините имат това предимство, че имат бърз начален ефект, често се използват като пръв избор на лечение, подходящи са за алергичен ринит, но без сезонния тип. Друг възможен терапевтичен ефект за пациенти с алергичен ринит и астма е комбинацията от H_1 блокер и левкотриенови антагонисти, които все още не са лицензирани за алергичен ринит. Някои проучвания съобщават за успешно лечение с орален левкотриен и орален антихистамин, които повлияват на късната фаза на алергичния отговор[15]. Има конфликтни данни за клиничната ефикасност на левкотриеновите антагонисти като монотерапия при сезонни алергични ринити[16,17]. Две независими мултицентрови изследвания са показали, че комбинацията от антихистамин с левкотриен е по-добра, за разлика от самостоятелен левкотриен при пациенти с алергичен ринит и астма[18,19]. В контраст, едно проучване при сезонни алергични ринити с левкотриен за 4 седмици няма разлика в обективните и субективните оплаквания при болни третирани с антихистамин[20]. Пациентите с комбинирана астма и сезонен алергичен ринит и лекувани с левкотриен и антихистамин се лекували заедно веднъж дневно. Резултатите били по-ефективни от орално инхалиран кортикостероид (КС) 400μg веднъж дневно заедно с интраназален КС веднъж дневно[21,22]. При пациенти със самостоятелен сезонен алергичен ринит, комбинираното лечение от левкотриен с антихистамин дневно е по-успешно, отколкото с локалната КС монотерапията[23].

КЛИНИЧНА ДИАГНОЗА: Едно необходимо изследване е предната риноскопия. С помощта на нея, могат да се видят предни абнормалитети: хипертрофия на долна носна конха, изкривяване на носната преграда или големи полипи. Използването на предната риноскопия заедно с внимателна анамнеза, КАП спрямо различни полени (домашен прах, полени и др.), риноманометрия и акустична ринометрия ни помагат да оценим правилно състоянието и нуждата от подходящото лечение. Често самостоятелното използване на предна ринометрия показва синуити, малки полипи, конха булоза (пневматизирана средна раковина) и други анатомични структури довели до задна обструкция на носното дишане. Повечето оториноларинголози не се доверяват на рентгеновите снимки и затова предпочитат да извършат ендоскопия, като с помощта на нея се предобива по-ясна представа за състоянието на синусите. Пациент с такива заболявания е задължен да се прегледа от оториноларинголог и алерголог. На базата на тяхната оценка ще се прецени дали е необходимо консервативно или оперативно лечение. Основните изследвания, които трябва да се проведат са: **1**. Спирометрия; **2**. Оценка на оралната инхалаторна и назалната спрей-техника; **3**. Скала за носна симптоматика; **4**. Пик на носния инспираторен поток преди и след вазоконстрикция; **5**. КАП; **6**. Клинична оценка, включваща белодробно

изследване, УНГ изследване и носна ендоскопия; **7**. Риноманометрия; **8**. Акустична ринометрия; **9**. Носно-орално FIV_1 съотношение; **10**. Назална и бронхиална провокация. Изследването с ендоскоп става за 2-3 min и ни дава важна информация за проходимостта на въздушните пътища. Други болести, за които трябва да се мисли в диференциално диагностичен аспект са: саркоидоза, Wegener грануломатоза или Churg-Strauss синдром. Те могат да се определят с взимането на биопсия. Ендоскопията ни помага за евентуална ранна хирургична интервенция, помага ни и за огледа на епифаринкса – например да се види аденоидна тъкан, отвърстия на Евстахиева тръба и др. С фиброоптичен назоларингоскоп се оглежда ларинкса, а така също може да се използува и бронхоскоп. Едно от съществените диагностични методики си остава КАТ на синуси. За съжаление обаче, тя не може да ни даде пълна представа за състоянието на носната мукоза, както и малките абнормалитети. ЯМР има предимството, че ни дава по-ясна картина и няма рентгеново облъчване. Хирургичните интервенции е неоходимо да бъдат съчетавани с медикаментозна терапия. Електрокутеризацията или мукотомията на долна носна конха, както и септопластиката при изкривената носна преграда трябва да се съчетаят с локални кортикостероиди или антихистамини при целогодишен алергичен ринит. Функционалната ендоназална синусна хирургия за синуси и полипи включва пансинусотомия, средна меатална антростомия, етмоидектомия и сфеноидектомия. Отварянето на синусните кухини заедно с премахването на полипите има по-добър ефект с приложението на локални кортикостероиди преди и постоперативно, като предотвратяват евентуален рецидиви.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Обобщената клинична оценка на алергията в носа, която е основен обект на лечение от страна оториноларинголози и алерголози, както и връзката на алергичното възплание с долните дихателни пътища изисква съответните специалисти да комбинират възможностите си за точна и правилна оценка за лечението на алергичните заболявания на горните и долни дихателни пътища. Използването на флексибелна бронхоскопия през носа не е трудна, а това същото се отнася и за носната ендоскопия, която вече навлезе все по-често в ринологичната практика. На базата на обединените изследвания, ще се помогне на пациента да получи добро качество на живот и намаление на честотата на рецидивите, както и изявата на алергията.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? J Allergy Clin Immunol 1997; 99:S781-S786.
2. Chanez P, Vignola AN, Vic P, et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:588-595.
3. Casale TB, Lass SC. Immunobiology of asthma and rhinitis: pathogenic factors and therapeutic options. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1778-1787.
4. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. Allergy Asthma Proc 1996; 1:231-236.
5. Greiff L, Andersson N, Svensson C, et al. Demonstration of bronchial eosinophil activity in seasonal allergic rhinitis by induced plasma exudation combined with induced sputum. Thorax 1999; 54:33-36.
6. Foresi A, Leone C, Pelucchi A, et al. Eosinophils mast cells and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness. J Allergy Clin Immunol 1999; 100:58-64.
7. Henriksen AA, Sue-Chu M, Holmen TL, et al. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitisation, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. Eur Respir J 1999; 13:301-306.

8. Lamblin C, Gosset P, Salez F, et al. Eosinophilic airway inflammation in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 1999; 104:85-92.
9. Reid C, Marcoux JP, Welsh PW. Effects of topical nasal treatment on asthma symptoms. J Allergy Clin Immunol 1988; 81:1042-1047.
10. Henrikesen JM, Wenzel A. Effect of intranasal administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing and asthma. Am Rev Respir Dis 1984; 130:1014-1018.
11. Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, et al. Once daily intranasal fluticasone propionate 200 µg reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1996; 8:274-282.
12. Corren J, Adenoff AD, Buchmeier A, et al. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. J Allergy Clin Immunol 1992; 90:250-256.
13. Wood RA, Eggleston PA. The effects of intranasal steroids on nasal and pulmonary responses to cat exposure. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:315-320.
14. McNeely W, Wiseman LR. Intranasal azelastine—a review of its efficacy in the management of allergic rhinitis. Drugs 1998; 56:91-114.
15. Roquet A, Dahlen B, Kumlin M, et al. Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1856-1863.
16. Pullerits T, Praks L, Skoogh BE, et al. Randomised placebo control study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis. Am J Respir Crit Care Med 1999;159: 1814-1818.
17. Dempsey OJ, Wilson AM, Sims EJ, et al. A comparison of once daily topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. Eur Respir J 1999; 14 (Suppl 30): 530S.
18. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, et al. Concomitant montelukast and loratidine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomised, placebo controlled clinical trial. J Allergy Clin Immunol 2000; 105:917-922.
19. Reicin AS, Weinstein SF, White R, et al. Montelukast plus loratidine compared to montelukast alone provides additional benefit in the treatment of chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:A416.
20. Wilson A, Dempsey OJ, Sims EJ, et al. Evaluation of treatment response in patients with seasonal allergic rhinitis using domiciliary nasal peak inspiratory flow. Clin Exp Allergy 2000; 30:833-838.
21. Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, et al. Anti-asthmatic effects of mediator blockade versus topical corticosteroids in allergic rhinitis and asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000.
22. Wilson A, Sims E, Coutie W, et al. Domiciliary nasal flow is a better marker of treatment response than rhinomanometry or acoustic rhinometry in patients with allergic rhinitis and asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 105 (Part 2): S204.
23. Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, et al. Effects of monotherapy with intranasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2000.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ОСОБЕНОСТИ НА ОСТРИЯ СРЕДЕН ОТИТ ПРИ ДЕЦАТА

Илиан Дойков
Клиника по УНГ болести, УМБАЛ Каспела, Пловдив
Катедра по УНГ болести, Медицински Университет Пловдив

DISTINCTION OF ACUTE OTITIS MEDIA IN CHILDREN

Ilian Doykov
Clinic of ENT Diseases, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Department of ENT Diseases, Medical University Plovdiv

Abstract
Acute otitis media means inflammation of middle ear with acute beginning, inflammation and effusion. This is one of the most frequent diagnosis affecting children. Nearly 2/3 of the children usually have at least one episode of acute otitis before 1 year old and 80% until 3 years old. The treatment is mainly conservative and operative if needed. Fast examination from ENT specialist is important for the correct treatment and reduction of symptoms.

Key words: acude otitis media, correct diagnosis, prevention

Резюме: Под остър отит се разбира инфекция на средното ухо с остро начало, признаци на възпаление и наличие на излив. Това е една от най-честите диагнози, която се поставя при децата. Около 2/3 от всички деца са имали поне един епизод на ОСО преди 1-годишна възраст, а 80% са имали такъв до 3 години. Лечението е консервативно и при нужда оперативно. Необходима е превенция и диспансаризация на децата, боледуващи от чести ОСО. Навременната намеса на оториноларингозите е от съществено значение за правилното лечение и овладяване на острия среден отит у българските деца.

Ключови думи: остър среден отит, точна диагноза, правилно лечение, превенция

Въведение: Под остър отит се разбира инфекция на средното ухо с остро начало, признаци на възпаление и наличие на излив. Това е една от най-честите диагнози, която се поставя при децата. От него боледуват пациенти от всички възрастови групи, вкл. и новородените, но на практика клиницистите често го хипердиагностицират. Острият среден отит (ОСО) се счита за рецидивиращ, когато са налице 3 епизода в рамките на 6 месеца или 4 и повече епизода в рамките на 1 година. Затова познаването на заболяването и правилното му лечение имат важно значение за изхода, следователно и съдбата на детето.

Епидемиология. Около 2/3 от всички деца са имали поне един епизод на ОСО преди 1-годишна възраст, а 80 % са имали такъв до 3 години. Тази предразположеност на

най-малките към заболяването се определя от имунологични особености (периода на физиологично ниско производство на собствени имуноглобулини и липса на антитела срещу S.pneumoniae) и анатомични фактори (къса, по-широка евстахиева тръба, която излиза под по-малък ъгъл).

Въпреки напредъка в общественото здравеопазване и медицински грижи, заболеваемостта от ОСО нарасна през последните 10-20 години. Заболяването се наблюдава предимно през зимните месеци.

Етиология. Познаването на причинителите на ОСО има важно значение за избора на антибиотик. Безспорно най-голямо е значението на бактериите, които се доказват в 70 до 93 % от случаите. Ролята на вирусите е ограничена, като най-често от тях се доказва RSV. В немалък дял от случаите микробиологичните и вирусологичните изследвания остават отрицателни.

Данните за нашата страна показват ролята на следните бактериални агенти в етиологията на ОСО: Str.pneumoniae – 36%; H.influenzae – 22%; St.aureus – 18%; M.catarrhalis – 8%; Str. β-haemolyticus гр. А – 8%; E.fecalis – 6%; H.parainfluenzae – 2%.

При това тези резултати не са по-различни от резултатите публикувани в много Европейски страни. Основните изолати показват много добра чувствителност на най-често използванния засега в тези случаи антибиотик – Amoxicillin или Amoxicillin/clavulonic acid.

Рискови фактори за развитие на ОСО:

- Фактори от страна на пациента: недоносени или деца с ниско тегло при раждане; ранна кърмаческа възраст; фамилна обремененост; компромитиран имунитет; кранио-фациални аномалии; нервно-мускулни заболявания; алергична предиспозиция и др.
- При кърмачетата, които физиологично имат по-къса и широка евстахиева тръба, особено, когато страдат от упорита хрема и чести инфекции на ГДП, се създават предпоставки за устойчива среда и излив в средното ухо.
- Фактори на околната среда – експозиция на тютюнев дим, прах и др. замърсители
- Неблагоприятни условия на живот и/или нисък социално-икономически статус
- Есенно-зимен сезон и намален имунитет
- Изкуствено хранене и продължителна употреба с бутилка с биберон, както и на биберон-залъгалка.

Патофизиология. Острото възпаление на средното ухо обикновено възниква като усложнение на предходна вирусна инфекция на ГДП, която води до намалена проходимост на евстахиевата тръба. Лигавицата на средното ухо абсорбира наличния въздух. Ако той не се аерира поради запушване на евстахиевата тръба, се получава отрицателно налягане, което води до събиране на интерстициална течност в тръбата и създаване на серозен излив. Той е предпоставка и благоприятна среда за микробен растеж. Ако този растежът е достатъчно бърз, се получава възпаление на средното ухо, със серозно-катарален, фибринозен, хеморагичен, гноен или некротичен характер. Тъпанчевата мембрана е задебелена и възпалена и често настъпва спонтанен пробив. Причинителите на инфекцията могат да проникнат в cavum tympani още по хематогенен път или през самата тъпанчева мембрана.

Клинична картина. Майката съобщава за фебрилитет, болка в ухото (оталгия), неспокойствие, въртене на главата, оторея и др. На съчетанието повишена температура и остра болка в ухото може да се разчита при деца на възраст над 3 години. При по-малките за ОСО трябва да се мисли винаги при неясно температурно състояние, съпроводено с неспокойствие, повръщане и др. клинична симптоматика. В тези случаи индикациите за отоскопия са разширени. При нея тъпанчевата мембрана обикновено показва признаци на възпаление, като се започне с хиперемия на лигавицата и се стигне до образуването на гноен излив в средното ухо, при липсваща мобилност на мембраната. Обикновено е налице изпъкналост в задния ù квадрант. Спонтанната перфорация обикновено настъпва през най-

неспокойната нощ и се локализира в задния или долно-задния квадрант на m. tympani. При това пациентът обикновено получава бързо облекчение на оталгията, а майката открива капка гной върху възглавницата на бебето (детето).

Развитие на заболяването. Рецидивиращите изливи в средното ухо често водят до дефицит на слуха и говорно закъснение в ранната детска възраст[12]. След един епизод на ОСО, около 45% от децата имат серозен излив в средното ухо в продължение на 1месец, след което този дял намалява с по 10 % след 3 месеца от заболяването. Повечето спонтанни перфорации на тъпанчевата мембрана се затварят, но някои от тях остават. Появата на холестеатом с унищожаване на слуховите костици при малките деца е рядко усложнение. ОСО не се счита, че основен източник на бактериемия или се последва от менингеално ангажиране, но е възможна изявата на мастоидит.

Диагноза. Основава се на клиничната картина и данните от отоскопията[1, 2]. Допълнителни сведения могат да бъдат получени чрез изследване с пневматична отоскопия, тимпанометрия и изследване на слуха[3]. В съмнителните случаи може да се извърши парацентеза. Диагнозата ОСО се приема за сигурна при внезапно начало, със симптоми на възпаление на средното ухо и признаци на наличие на течност в средното ухо[8].

Диференциалната диагноза се налага с други заболявания: otitis externa; булозен мирингит; Herpes zoster, ангажиращ външния слухов проход; остър мастоидит и др.

Усложнения. Най-често те настъпват при закъсняла диагноза и неправилно лечение. Наблюдават се отоантрит, тромбоза на sinus cavernosus, менингит, мозъчен абсцес, субдурални абсцеси, остър лабиринтит, периферна пареза на n. facialis, синдром на Gradenigo (съчетание от гнойно възпаление на средното ухо, ретроорбитална болка дължаща се на ангажиране на очния клон на n.trigeminus и ипсилатерална парализа на n.abducens). Персистиращата перфорация на тъпанчевата мембрана води до хроничен среден отит[16].

Консервативно лечение. То се провежда при неусложнено протичане на ОСО при деца на възраст от 2 месеца до 12 години. Това са здрави до момента деца, без съпътстващи заболявания, които могат да променят протичането на ОСО[1,2,4].

Превенция на ОСО:

- Influenza ваксини – ефикасността на този вид ваксина спрямо респираторните вирусни заболявания е неоспорима. Според P. Marchisio et al. използването на този вид ваксини намаляват епизодите на ОСО с 43.7% в сравнение с плацебо третирана група[13, 14].
- Пневмококова ваксина – има 7 (PCV-7) (4, 6B, 9V, C14.18, 19F, 23F), 10 (7 валентни серотипа+серотип1,5,7) и 13 (10 валентни серотипа+серотип 3, 6A, 19A) валентна ваксини. Анализът на научните данни за изследване от приложението на този вид ваксини в САЩ и Канада показва до 43% намаление на ОСО в детската възраст. Въвеждането на този вид ваксинация в България показва значително намаление на заболеваемостта от ОСО в нашата страна. Пневмококовата ваксина дава имунитет срещу около 85% от тези серотипове, отговорни за ОСО[15].

Основни цели на консервативното лечение:

- Антибиотично лечение, което започва незабавно или до 72 часа от диагнозата.
- Повлияване на болката.
- Преоценка на диагнозата и назначеното начално лечение, при липса на ефект от него.

Днес има два подхода за лечение на ОСО[1]. Първият от тях, наречен *„наблюдение и изчакване”,* цели да се ограничи свръхупотребата на антибиотици, като се насърчава рационалната им употреба в условията на увеличаваща се антибиотична резистентност. При вторият дори съмнението за ОСО изисква *незабавно започване на етиологична терапия.* Кой от двата подхода ще бъде приложен зависи от няколко фактора: *възраст на детето,*

сигурност на диагнозата, тежест на протичане и възможност за проследяване на детето.

Изчаквателно поведение се препоръчва само във възрастта над 6 месеца при несигурна диагноза и/или леко протичане. В тези случаи е много важно детето да бъде проследено, за което е необходимо разбиране и съдействие от страна на родителите.

Появата на резистентност спрямо антимикробни агенти е от голямо значение при лечението на ОСО. А през последните 2 десетилетия проучвания показват, че в САЩ 50-100% от изолираните от ГДП H.influenzae и M.catarrhalis, поради продуциране на β-лактамаза са резистентни на Amoxicillin и съответно на някои перорални цефалоспорини (cefprozil и ceclor). За Str. pneumoniae това важи в 15-50 % от случаите.

Str.pneumoniae е най-честия причинител на ОСО, т.нар. инвазивни пневмококови инфекции се наблюдават у деца от всички възрастови групи, но най-вече до 5 години. Пневмококовите инфекции са отговорни за най-малко половината епизоди на ОСО. Серотипове 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19E и 23F причиняват най-инвазивните пневмококови заболявания, а от ушни аспирати са изолирани серотипове 19 (23%), 23 (12,5%), 6 (12%), 14 (10%), 3 (8.5%) и 18 (6%). До скоро S.pneumoniae беше чувствителен на почти всички познати антибиотици, включително Penicillin G, Erythromycin, дори и сулфонамиди. Напоследък се наблюдава широко разпространена резистентност към β-лактамовите антибиотици, макролиди и сулфонамиди. Серотипове 6B, 9V, 14, 19a, 19e и 23F имат най-висока резистентност към пеницилин. Ceftriaxone, cefotaxime, rifampin и vancomycin изглежда все още имат терапевтична ефективност, но се препоръчва и имунизация с поливалентна пневмококова ваксина с цел превенция. Тя предоставя дългосрочна устойчивост срещу най-честите и агресивни щамове.

H. influenzae е втория най-често изолиран бактерии, отговорен за около 20% от епизодите на ОСО в предучилищна възраст. Традиционно той е признат причинител за най-инвазивни заболявания (менингит, епиглотит и септицемия). Има 6 подтипа A, B, C, D, E, F. Проучвания сочат следните данни: 17 % от рецидивиращите и пролонгирани епизоди на ОСО, в сравнение с първични атаки – 8 %.

M. catarrhalis е основен микроорганизъм и важен патоген при ОСО. В някои проучвания се посочва, че над 26% от децата са носители на този причинител. Голям е броят на изолатите (43%) от ушен секрет, а резистентността към ампицилин тип β-лактами е почти универсална. M catarrhalis се счита за част от нормалната флора на ГДП.

За България данните на системата на Националния надзор на етиологичната структура на инфекциите, антибиотичната резистентност и антибиотичната консумация BulSTAR, показват че резистентните на amoxicillin и/или ampicillin H. Influenzae и M. catarrhalis, изолирани от ГДП при амбулаторни пациенти във всички възрастови групи са приблизително 28 и 66 %, а при хоспитализирани пациенти те достигат съответно 44 и 80 %.

Препоръки за начална антимикробна терапия (Табл.1):

- При деца на възраст под 6 месеца, дори само при съмнение за ОСО незабавно се започва антибиотично лечение, поради риска от тежко и усложнено протичане[5].
- Във възрастта между 6 месеца и 2 години антибиотичното лечение се започва само при сигурна диагноза или тежко протичане на заболяването.
- Над 2 годишна възраст лечението се започва само при сигурна диагноза и тежко протичане.

При вземане на решение за антибиотично лечение на ОСО една от съвременните препоръки е лечение с висока доза amoxicillin (80-90 mg/kg на 2 приема) или висока доза amoxicillin с клавулонова киселина (90/6,4 mg/kg също на 2 приема)[17]. Кой от двата варианта ще се приложи зависи от тежеста на протичане, от вероятния причинител и от вероятноста той да е резистентен към амоксицилина[7]. Оптималната продължителност на АБ

лечение при деца с ОСО на възраст до 5 години, както и деца с тежко протичане на заболяването независимо от възрастта им е 10 дни, а при по-големите и при леко протичащо заболяване – 5-7 дни[6].

Оперативно лечение. Хирургичните методи на лечение на ОСО могат да се разделят на 3 процедури: тимпаноцентеза, миринготомия и миринготомия с поставяне на вентилационна тръба (шънт)[16]. *Тимпаноцентезата* най-често е диагностична[9]. *Миринготомията* е разрез на тъпанчето и в зависимост от размера на разреза, тъпанчевата мембрана обикновено се връща към нормалното си състояние за няколко дни до няколко седмици. *Миринготомия с поставяне на тръбичка* се извършва, за да се постигне вентилация на средното ухо и да се позволи в по-дългосрочен план канализация и достъп за лечение или профилактика. При деца с предразполагащи фактори (цепка на небцето, синдром на Down и др.), които имат чести инфекции на ГДП, често се налага рутинно поставяне на полиетиленова тръба в тъпанчевите мембрани за поддържане на добра аерация на средното ухо.

Табл.1. Препоръки според световен и български консенсус за антибиотично лечение на ОСО[1]

Температура ≥ 39 ºC и/или силна болка в ухото	***Начална терапия***	***Терапия след 48-72 часа наблюдение***	***Терапия след 48-72 часа предшестваща АБ терапия***
Не	Amoxicillin 80-90 mg/kg	Amoxicillin 80-90 mg/kg	Amoxicillin/clav.acid 90mg/6.4mg/kg
Да	Amoxicillin/clav.acid 90mg/6.4mg/kg	Amoxicillin/clav.acid 90mg/6.4mg/kg	Ceftriaxone

Заключение:

Ранната и точна диагностика на ОСО, както и правилно проведената терапия е от съществена важност за овладяване на процеса в детската възраст. Трябва да се вземат ранни и своевременни мерки в тази насока. Необходим е скрининг и по-чести прегледи при оториноларинголози. Пълните и обстойни изследвания ще предотвратят евентуални рецидиви на ОСО и ще повишат качество на живот у децата[10].

Литература:

1. Българско Сдужение по Оториноларингология, Хирургия на глава и шия. Консенсус за лечение на остър среден отит. 2011
2. Шмилев и колектив. Спешна педиатрия, 2012
3. Вичева, Д. Пневматична отоскопия, Тимпанометрия и Скрининг на Серозен Отит в Детската Възраст. Детски болести, 2005, 1:3-9.
4. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 2004; 113(5):1451-65

5. Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK et al. Otitis media in 2253 Pittsburgh area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life. Pediatrics 99, 1997; 318-333.
6. Dowell SF, Marcy MS et al. Acute otitis media: principles of judicious use of antimicrobial agents. Pediatrics 101, 1998; 165-171.
7. Dowell SF, Butler JC, Giebnik GS et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance – a report from the Drug-resistant Str. Pneumoniae therapeutic working group. Pediatr Infect Dis J 18, 1999; 1-9.
8. Barriga F, Schwarrtz RH, hayden GF. Adequate illumination for otoscopy. Variations due to power source, bulb, and head and speculum desigh. Am J Dis Child, 140, 1986; 1237-1240.
9. Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF et al. Effect of early or delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media on developmental outcomes at the age of three years. N Engl J Med. 344, 2001; 1179-1187.
10. Rosenfeld RM, Goldsmith AJ, Tetlus L, Balzano A. Quality of life for children with otitis media. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 123, 1997; 1049-1054.
11. Ruben R. Host susceptibility to otitis media sequelae. In Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. Evidence – based Otitis media. 2nd ed. Hamilton, On, Canada: BC Decker; 2003: 505-514.
12. Clarkson RL, eimas PD, Marean GC. Speech perception in children with histories of recurrent otitis media. J Acous Soc Am. 85, 1989; 926-933.
13. Paola Marchisio at al. Prevention of acute otitis media. XI IAPO Manual of Pediatric Otolaryngology, p.236-245.
14. Marchetti M. Cost effectivenesof adjucvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. Hum Vaccines 2007; 3:14-22.
15. Principi N. et al. Prevention of acute otitis media using currently available vaccines. Future Microbiol 2012; 7:457-465.
16. Stool SE et al. The impact of otitis media. Pediatr Infect Dis J 1989; 8:S11-4.
17. Glasziou PP et al. Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev 2006 Jul 19; 3:CD005657.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

МИКРОХИРУРГИЯТА КАТО МЕТОД ЗА ИДЕНТИФИКАЦИЯ НА ЛАРИНГЕАЛНИТЕ НЕРВИ И ПАРАЩИТОВИДНИТЕ ЖЛЕЗИ В ТИРЕОИДНАТА ХИРУРГИЯ

Илиан Дойков
Клиника по УНГ болести, УМБАЛ Каспела, Пловдив
Катедра по УНГ болести, Медицински Университет Пловдив

MICROSURGERY AS METHOD FOR IDENTIFICATION OF LARYNGEAL NERVS AND PARATHYROID GLANDS IN THE TRYROID SURGERY

Ilian Doykov
Clinic of ENT Diseases, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Department of ENT Diseases, Medical University Plovdiv

ABSTRACT

Introduction

Postoperative hypocalcemia and laryngeal dysfunction are the most common complications of thyroid surgery resulting from inadvertent injury to the parathyroid glands and laryngeal nerves. The incidence of these complications vary from 1,5% to 22%, and different methods to prevent them are available.

Aim: to assess the feasibility of the microsurgical technique to identify parathyroids, the terminal branches of the inferior thyroid artery and the external branches of the superior laryngeal nerves and the recurrent nerve in the operative field.

Material and methods

In 2017 224 patients underwent total thyroidectomy in university hospital Kaspela, Plovdiv. During the extracapsular embryologically based approach and operative microscope was used to detect the structures of interest. Parathyroid hormone and serum calcium levels were monitored on the first postoperative day.

Results: in all cases the recurrent nerves were successfully identified all the way from the level of the inferior thyroid artery to the entrance in the laryngeal muscles. The external branches of the superior laryngeal nerves were identified in 180/80.30%/ of the cases. No permanent or transient paralysis of the vocal cords was witnessed. In 24/10.70%/ of the cases there was significant lowering of the levels of the parathyroid hormone and serum calcium. In other 45/10.08%/ cases there was a slight decrease.

Conclusion

The microsurgical technique is a helpful way to identify and preserve the parathyroid glands and the laryngeal nerves during thyroid surgery.
Key words: microsurgery, laryngeal nerves, parathyroid glands.

РЕЗЮМЕ
Въведение
Постоперативната хипокалциемия и нарушението на функцията на ларингеалната мускулатура, в резултат на ятрогенно нараняване на паращитовидните жлези и ларингеалните нерви, са най-често срещаните усложнения в тиреоидната хирургия. Във времето бяха въведени различни процедури, с цел превенция нараняването на жлезите и нервите. Честотата на тези усложнения варират между 1.5-22%.
Целта на това проучване е да оцени ролята на микрохирургичната техника, като метод за идентификация на паратиреоидните жлези, терминалните клонове на долната тироидна артерия, външните клонове на горните ларингеални нерви /ВКГЛН/ и рекурентните ларингеалени нерви /РЛН/ в оперативното поле.
Материали и методи
Общият брой на пациентите, подложени на тотална тиреоидектомия в Университетска Болница ‘‘Каспела‘‘, Пловдив за 2017 година е 224. Използван бе екстракапсуларният, ембрионален подход. За зрително увеличение бе използван микроскоп. Постоперативните стойности на ПТХ и Са, бяха изследвани на първия постоперативен ден.
Резултати
Възвратните ларингеални нерви бяха успешно идентифицирани по целия им ход, от долната тиреоидна артерия, до навлизането им в ларингеалните мускули, при всички пациенти. При 180/80.30%/ от пациентите, външните клонове на горните ларингеални нерви бяха идентифицирани. Нито един от пациентите не развви времененна или перманентна парализа на гласните връзки. 24/10.70%/ болни имаха сигнификантно ниски стойности на ПТХ и Са. При други 45/10.08%/ се регистрира лека регресия. Всички пациенти нямаха отклонения, както клинично така и биохимично.
Заключение
Микрохирургичната техника може да бъде много полезна за идентификация и запазването на паращитовидните жлези и ларингеалите нерви при тиреоидна хирургия.

Ключови думи: микрохирургична техника, ларингеални нерви, паращитовидни жлези.

ВЪВЕДЕНИЕ

Ятрогенните увреди на паращитовидните жлези и ларингеалните нерви / ВКГЛН/ и/РЛН/ са най-честите усложнения в тиреоидната хирургия. Едностранната увреда на РЛН предизвиква забележима промяна и липса на силата на гласа, както и нарушено преглъщане. При билатерално нараняване възниква пълна липса на глас, и най-често се асоциира с остра ларингеална диспнеа, в резултат на парамедианно разположение на гласните струни. Парализата на ВКГЛН води до липса на високите тонове и е от съществено значение при хора използващи професионално гласа си. Временният или перманентният постоперативен хипопаратиреоидизъм причинява мускулни крампи и промяна в сетивността. Тези две усложнения не рядко водят до трайно увреждане на пациентите. Според някои автори, честотата на ятрогенни увреди при пациенти с тотална тиреоидектомия варира между 1.5-22.0%. /1,2,3/

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проучването включва 224 пацинети, оперирани в Клиниката по хирургия, Университетска Болница ‘‘Каспела‘‘, Пловдив от Януари 01, 2017г. до Декември 31, 2017г. 165 от пациентите бяха от женски пол със средна възраст 35 години (диапазон 16-53), и 59 мъже със средна възраст 52 години (диапазон 25-78). 84 от всички пациенти, бяха с диагноза папиларен карцином, диагностициран предоперативно, чрез тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ), и други 140 бяха с полинодозна струма. Всички пациенти бяха подложени на тотална тиреоидектомия, а на тези със злокачествени заболявания бе извършена и централна лимфна дисекция.

ХИРУРГИЧНА ТЕХНИКА

За достигане до щитовидната жлеза се използва цервикалният разрез по Кохер. Средните и долните тироидни вени се прекъсват между две лигатури, които дават възможност за повдигане и медиално ротиране на щитовидната жлеза. Стволът и клоновете на долната тиреоидна артерия се представят под микроскоп. Микроскопът се използва с цел идентификация и проследяване на ВЛН до неговото навлизане в ларингеалните мускули. След латерализация на горния полюс на щитовидната жлеза, ВКГЛН се идентифицират. След това горната и долната паращитовидна жлеза се визуализират, както и тяхния кръвоснабдяващ съд. РЛН се откриваше в близост до ствола на артерията и в двадесет от случаите преминаваше между самите клонове. Само артериите навлизащи в щитовидната жлеза бяха лигирани и прекъснати. Артериите кръвоснабдяващи паращитовидните жлези бяха запазени, поради риск от развитие от постоперативен хипопаратиреоидизъм. Като по правило горния ларингеален нерв се търсеше в близост до васкуларния сноп, който бе лигиран и прекъснат в близост до капсулата на жлезата. При всички пациенти бе извършено незабавно хистологично изследване. Пациентите с папиларен карцином бяха подложени на профилактична централна лимфна дисекция. В края на операцията, в ложето на премахнатата щитовидната жлеза бе поставен пасивен дренаж и оперативната рана бе затворена с клипсове. Клипсовете и дрена бяха премахвани 24 часа след операцията.

РЕЗУЛТАТИ

Възвратните ларингеални нерви бяха успешно идентифицирани по целия им ход от долната тиреоидна артерия, до навлизането им в ларингеалните мускули при всички пациенти. При 180/80.30%/ от пациентите, външните клонове на горните ларингеални нерви бяха идентифицирани. Нито един от пациентите не развви времененна или перманентна парализа на гласните струни. 24/10.70%/ пациенти имаха сигнивикантно ниски стойности на ПТХ и Са. При други 45/10.08%/ се регистрира лека регресия. Всички пациенти нямаха отклонения, както клинично така и биохимично.

ДИСКУСИЯ

Избягването на нараняванията на ларингеалните нерви по време на тиреоидната хирургия винаги е било предизвикателство, още от зараждането и. Зографски съобщава за увреди на РЛН при 13 от 44 пациенти, оперирани в клиника Билрот /1,2/. Този факт мотивира хирурзите да подобрят оперативната методика (концентрирайки се върху заболяването на щитовидната жлеза) и да се стремят, да избягват тази ятрогеннна лезия.

От тогава, идеята за отдаване на специално внимание на долния ларингеален нерв по време на операция, е изложена на показ.

Гледната точка на Прило, че видимостта на рекурентния нерв по време на тиреоидна хирургия, показва, че вече е настъпило усложнение, е била отстоявана дълго време(до 1944г.)

През следващото десетилетие Лейхи прави огромен пробив като предлага интраоперативна идентификация и повдигане на кукички на РЛН, като съобщава за 0,3% наранявания при почти 1000 случая на пациенти със струми, подложени на тиреоидектомия./6/

През 1956г. Ридел известява за значително понижение в честотата на увреждания на РЛН от 6%, когато идентификацията на нерва не е използвана, до 2% при 1056 пациенти, оперирани по метода на Лахей./7/

По-късно Уарън и други автори, представят идеята, че нараняването на нерва при представянето му с кукички, може да бъде избегнато, ако идентификацията бъде извършена само чрез визуализация на нерва./8/

През 1975г. Уанг презентира нов метод, за идентификация на долния ларингеален нерв, използвайки като ориентир долния рог на щитовидния хрущял. В повечето от случаите, това е мястото, където нервът навлиза в ларингеалните мускули./9/

По същото време, Николаевият метод за интракапсуларна резекция на щитовидната жлеза, става популярен в Русия и някои други държави, включително и България./3/ Методът предоставя оперативно поле, далече от РЛН и паратиреоидните жлези. До 1962, Василев и неговият колектив, извършват 642 резекции на щитовидната жлеза с този метод, с отлични резултати. По-късно тези автори представят тяхна модификация на метода. В резултат на това понижават риска от увреда на РЛН до 1,63%./1/

През 1981 в Холандия, Енгел и неговият колектив изпозлват устройство състоящо се от ендотрахеална тръба с два балона, като вторият, от които се поставя между гласните връзки, за да записва промените в налягането след електрическа симулация на РЛН/10/. Авторите

използват метода при 6 пациенти и откриват недостатъка на ненадежния и нестабилния контакт по време на операция./10/
През 1971г., Крац публикува в списание ‘’Laryngoscope’’ резултатите си от голямо проучване включващо 60 пациенти. За идентификацията на РЛН и оценката на тяхната функция, авторът използва операционен микроскоп, конвенционален 3V невростимулатор и ларингоскопия на гласните струни по време на стимулацията./11/ Недостатъците на метода били невъзможността на хирурга да оцени движението на вокалните мускули и невъзможността за обективно представяне на резултатите от нервната стимулация./11/
През 1985г. в САЩ, Джеймс и неговият колектив, предлагат прост метод на идентификация на РЛН. Използват палпация при движенията на аритеноидните мускули, задействани от конвенционален невростимулатор с електричен заряд от 1 до 12 mA./12/ Авторите представят добри резултати при всички 20 пациенти, които били включени в проучването./12/
Галвилан изпозлва сходна техника през 1986г. в Испания. Ларинксът се избутва напред от единия оператр, който плъзва пръста си зад него и палпира аритеноидния хрущял и задния крикоаритеноиден мускул/13. За стимулация те използват ‘’Vari-Stim’’ стимулатор с заряд от 1-2 mA. Били постигнати отлични резултати, без увреди на РЛН при всички 120 пациенти. Големият недостатък на метода била липсата на контрол върху гласовите мускулни движения/13/.
Флисберг и Лидхол първи използват ЕМГ стимулация за интраоперативен мониторин по време на тиреоидна хирургия през 1970г в Швеция/17/. При 13 пациенти, иглени електроди били въвредени през оперативното поле (крикоаритеноидната мембрана) в гласните струни. Позитивен резултат бе постигнат при всички 15 нерва, които били изпитани. Големият недостатък на метода била позицията на иглените електроди в оперативното поле, които възпрепятствали дисекцията на РЛН./14/
През 1981г. в САЩ, Спан и неговият колектив ревизират метода използван от Лидхолм, съобщавайки идентификация и липса на увреди на РЛН при 75 пациенти./15/
Също така в САЩ Реа и неговия колектив (1075) изпозлват система за продължителна униполарна стимулация на трахеоезофагеалния жлеб и звукова регистация на ‘‘М‘‘ отговор. Авторите използват иглени електроди, които сами конструират и поставят през устата след интубацията на пациента. Недостатъкът на метода бил, липсата на запис на резултатите и униполарната стимулация на целия трахеоезофагеален жлеб, който бил по-неточен и надежден, отколкото стимулацията само на ствола на РЛН./16/
В Англия, Липтон и неговият колектив, (1988) използват игли с форма на кука, които представляват записващи електоди, проектирани да постигат по-стабилен контакт с ларингеалните мускули. Авторите съобщават за отлични резултати при 3 пациенти оперирани за рецидивна струма. Изискана бе внимателна работа с куките, особено при тяхното премахване в края на операцията, поради риск от нараняване на гласните струни./17/
Д.Райс и Коун – Уесон (1991) получават добри резултати с метода на Липтон с куките проводници.
През 1994г. Малоуни, мониторира успешно 16 нерва при 10 пациенти, използвайки иглени електроди без кукички./19/ През 1996 и 1997 година, Ейсел и Мермелстейн от САЩ, и Ламад от Германия, презентират резултатите си от използването на модифицирани и фабрично изработени ендотрахеални тръби с адаптирани повърхностни електроди.

Получили се нито фалшиво-положителни, нито фалшиво-отрицателни резултати и РЛН били интактни преди и след тяхната идентификация./20,21/
В Германия Кианс и неговия колектив, (1998) използвали иглени електроди за мониториране на 181 нерви при 176 пациенти. Авторите не регистрират постопративни белези на увреди на РЛН и препоръчват невромониторингът да бъде прилаган като рутинна процедура.22/
През 1991г. в Лос Анджелис, Серкарц и неговия колектив, насочват усилията си към изфабрикуването на ендотрахеални тръби, с повърхностно разположени записващи електроди, за да направят метода по-малко инвазивен, и да намалят постоперативното възстановяване на пациента /23/. Вероятно, заради технически проблеми на изфабрикуваните тръби , резултатите, които постигат са инсуфициентни и притежават някои фалшиво-негативни отговори при електостимулация.
Сринивасан и Премахандра (1998), съобщават техните резултати при използването на фабрично изработени повърхностни ЕМГ електроди при 15 пациенти/24/. През Юни 1998 в Германия, Кунат и неговият колектив, публикуват отлични резултати от голямо проучване на РЛН мониторинг при 301 пациенти./25/ През Август 1991 Хорн и Роцшейстер от Германия, съобщават много добри резултати, използвайки метода при 96 пациенти./26/
През декември, същите Тимон и Рафети, публикуват в ‘’Clinical Otolaryngology’’ резулатите от проучване с ‘‘Neurosign 100’’ системата, при 21 пациенти с първична операция на щитовидната жлеза. Те постигат отлични резултати и препоръчват рутинната употреба на метода./27/
Торнифус и неговият колектив споделят техния 10 годишен опит, използвайки операционен микроскоп, за визуализация на РЛН, заедно с продължителността на тиреоидната операция. В група от 573 пациенти, преходна дисфония, продължаваща между 3-5 дни бе установена при само 2.1% от пациентите./28/
Относно ВКГЛН, увеличението на микроскопа и другите хирургични техники, които бяха внедрени, е невъзможно идентификацията на всички нерви на базата на техните анатомични вариации и технически трудности./29/ Това е релевантно на нашите серии от 180 идентифицирани пациенти с ВКЛН от 224.
Постоперативен хипопаратиреоидизъм, е може би най-честото усложнение при тиреоидектомия. То може да настъпи или при физическо увреждане на паращитовидната жлеза, или нарушаване на тяхния кръвоток/30/. В нашето проучване нямаме перманентна хипокалциемия, но при 20% от случаите се установи неклинично сигнификантен хипопаратиреоидизъм биохимично.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
Микрохирургията може да бъде метод от голямо значение, за превенцията от нараняване на ларингеалните нерви и паращитовидните жлези, по време на тиреоидна хирургия, особено при реоперации, карцином на щитовидната жлеза или ретрострелнална струма.

Книгопис:

1. Vassilev N. (editor). Clinical picture and treatment of goitre. In: Vassilev N. (editor). Surgery of the thyroid gland. Sofia, Medicine i fizcultura, 1987, p. 146. (Bulgarian)
2. Zografski S. (editor). Endocrine surgery. Sofia, Medicine i fizkultura, 1987, p. 146. (Bulgarian)

3. Nikolaev OB (editor). Endemic goitre. Moskow, Medgiz, 1955. (Russian)

4. Eisele DW. Intiaoperative elecuophysiologic moni- toring of the recurrent laryngeal nerve. LaryngoscoPe 1996; 106: 443-9.

5.Wagner HE, Seiler C. Recurrent laryni;eal nerve palsy after thyroid gland surgery. Br 7 Surg 1994; 81 (2): 226-8.

6. Lahey FH. Exposure ot the recurrent laryngeal nerves in thyroid operation. SurgG ynecol Obstet 1944; 78: 239-44.

7.Riddell V. Injury to the recurrent laryni;eal nerves during thyroidectomy. Lnncei 1956; 2: 6364l.

8.Warren KW. Complications of thyroid surgery . 5urg Clin N And 1957 ; 31: 601.

9.Wang. The use of the inferior cornu of the thyroid cartilaiie in identifying; the recurrent laryngeal nerve. Surg Gv»ecof Obstet 1975; 140: 91-4.

10.Engel P. Buter H. Phage P, Mos A. A device for the location and protection of the recurrent laryngeal nerve during operation upon the neck. San G ynecol Obstet 1981; 152: 825-6.

11. Kratz R. The identification and protection of the la- ryngeal motor nerves during thyroid and laryngeal surgery: a new microsurgical technique. Laryngo- scope 1971; 2: 59-78.

12.James A, Crocker S, Woltering E, et al. A simple method for identification and testing the recurrent la- ryngeal nerve. Surg G ynecol Obstet 1985 ; 161: 185-6

13. Gavilan J, Cavilan C. Recurrent laryngeal nerve - iden- tification during thyroid and parathyroid surgery.Arch Otolaryngol head Neck Surg 1986; 112: 1286-8.

14. Flisberg K, Lindholm T. Electric simulation of the human recurrent laryngeal nerve during thyroid operation. Acta Otolaryngol 1970; 263: 63-7.

15. Spahn JG, Bizal J, Ferguson S, Lingeman RE . Identification of the motor laryngeal nerves - a new electrical stimulation technique. Laryngoscope 1981; 91: 1865-8.

16.Rea J, Davis W, Templar J. Recurrent nerve location system. Ann Orof 1979; 88: 92-4

17.Lipton R, Caffrey T, Litchy W, Rochester MN. Intraoperative electrophysiologic monitoring of la- ryngeal muscles during thytoid surgery. Laryngos'cope 1988; 98: 1292-6.

18.Rice D, Cone-Wesson B. Intraopefative recurrent laryngeal nerve monitoring. Otoloryngol Head Neck S«rg 1991 ; 105: 372-5.

19.Maloney R, Mnrcek B, Steehler K, et a1. A new method for intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring. Ear Nose Throat J 1994; 73: 30-3.

20. Mermelstein M, Nonweiler R, Rubinstein E. lntraoperative identification of laryngeal nerves with laryngeal electromyography. Laryngoscope 1996 ; 106: 752-6.

21. Lamade W, Lamade-Meyding U, Hund, et al. Trastracheal monitoring of the recurrent laryngeal nerve. Prototype of a new endotracheal tube. Chirurg 1997 ; 68: 193-5.

22. Kienast A, Richter C, Neumann HJ. Intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerves - routine use in thyroid gland surgery.

23. Langenbecks Arcfi Chir Suppl Kongressbd 1998 ; 115: 1058-60.Sercarz I, Berke J, Rothschiller I, Ming Ye. Fabrica- tion of a custom electrode endotracheal tube. Laryngoscope 1991; 101: 1024-5

24. Srinivasan V, Piemachandra DJ. Use of a disposable electrode for recurrent larjngeal monitoring. J Laryngol Otol 1998; 112 (6): 561-4.

25. Kunath M, Hussock I, Marusch F, Horschig P, Gastinger I. Identifying the recurrent laryngeal nerve by iotraoperative neuromonitoring. Zenirnfhf Corr 1999; 124 (7): 641 -5.

26. Horn D, Rotzschester VM. Intraoperativeelectromyo-gram monitoring of the recurrent laryngeal nerve: experience with an intralaryngeal surface electrode. A method to reduce the risk

of recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery. Langenbecks Arch Sung 1999: 384 (4): 392-5.

27. Timon CI, Rafferty M. Nerve monitoring thyroid surgery: is it worthwhile. Clin Otolaryngof Allied Sci 1999; 24 (6): 487-90.

28 . Terfinnur RN, Andreassen UK, Brown CL, Balle VH, Thomsen J. Microsurgical technique in thyroid surgery - a 10-year experience. J Otol Laryitgol 1998; 112: 556-60

29. Krishnan Ravikumar, Dhalapathy Sadacharan, Sankaran Muthukumar, Gajrajan Mohanpriya, Zahir Hussain, R. V. Suresh, "EBSLN and Factors Influencing its Identification and its Safety in Patients Undergoing Total Thyroidectomy: A Study of 456 Cases", World J Surg (2016) 40: 545.

30. McCullough M, Weber C, Leong C, Sharma J. Safety, efficacy, and cost savings of single parathyroid hormone measurement for risk stratification after total thyroidectomy. Am Surg. 2013;79:768–774.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

БЕЗОПАСНОСТТА И ЕФИКАСНОСТТА НА СЕЛЕКТИВНИТЕ ШИЙНИ ДИСЕКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА СКВАМОЗНО КЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ НА ГЛАВАТА И ШИЯТА С ПОЗИТИВНИ ЛИМФНИ ВЪЗЛИ

Илиан Дойков
Клиника по УНГ болести, УМБАЛ Каспела, Пловдив
Катедра по УНГ болести, Медицински Университет Пловдив

SAFETY AND EFFICACY OF THE SELECTIVE NECK DISSECTION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH N+ SQUAMOUS CELL CANCER OF THE NEAD AND NECK

Ilian Doykov
Clinic of ENT Diseases, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Department of ENT Diseases, Medical University Plovdiv

Abstract
The type of neck dissection to be performed in cases of head and neck squamous cell cancer is controversial. In the last century were introduced techniques that spare non-lymphatic structures,
Aim: to compare safety and efficacy of the selective neck dissection to the radical neck dissection in cases of node positive squamous cell cancer of the head and neck.
Material and methods: we compared the thoroughness and complications rate for supra-omohyoid and lateral selective neck dissection performed in 10 patients with N1 and N2 to radical neck dissection performed in other patients in a period of 10 years.
Results: in the group of selective neck dissection there was one case with wound haematoma, which resolved spontaneously and one with chyle leak that lasted for 3 weeks. In the control group all patients had impaired sensitivity of the skin of the neck and impaired mobility of the shoulder, in one case there was a massive haemorrhage necessitating a revision surgery. Selective neck dissection harvested 18±1.2 lymph nodes, and the control group - 21±0.8..
Conclusion: selective neck dissection is much less damaging that the radical with comparable oncological outcome.
Key words: neck dissection, complications, effectiveness

РЕЗЮМЕ
Изборът на лимфна дисекция в случаите на пациенти със сквамозно клетъчен карцином на шията, остава спорен. В последния век, техниките на шийна дисекция се промениха драматично, достигайки до органосъхраняване.
Цел на проучването: Да сравни безопасността и ефективността на модифицираната радикална шийна дисекция, със радикалната при пациенти със позитивни лимфни възли и сквамозно клетъчен карцином на шията.

Материали и методи: Ние сравняваме риска от усложнения, както и цялостта на двата вида шийна дисекция при 10 пациенти с N1 и N2, които бяха подложени на супраомохиоидна и латерална модифицирана шийна дисекция с 10 пациенти подложени на радикална, за период от 10 години.
Резултати: В групата на модифицираната радикална лимфна дисекция, имаше един пациент с шиен хематом, който се резорбира спонтанно и още един с лимфорея, която продължи 3 седмици. В контролната група, регистрирахме липса на чувствителност на ипсилатералната шийна страна при всички пациенти, както и тежка хеморагия при един пациент, довела до реоперация, липса на пълен обем на движение в рамото в цялата група пациенти. Сравнявайки броя на премахнати лимфни възли, при пациентите с модифицирана радикална шийна дисекция, средния брой бе 18±1.2, а при контролната група бе 21±0.8.
Заключение: Модифицираната радикална дисекция, е много по-функционална от радикалната със сходна радикалност при изпълнение.
Ключови думи: шийна дисекция, усложнения, ефективност

ВЪВЕДЕНИЕ

Сквамозно клетъчният карцином на шията, метастазира главно в лифните възли от шийния регион. Целта на лечението е да се премахне първичния тумор, заедно с всички дрениращи лимфни възли в същия регион./1/ В последния век, златен стандарт е прилагането на радикалната дисекция на Крайл от 1906г. Целта на тази операция е премахването на засегнатите цервикални лимфни възли анблок или и тези в риск от инвазия от туморни клетки . Състои се от резекция на стерноклейдомастоидния мускул, вътрешната югуларна вена и аксесорния нерв./2/ В последствие, след въведението на химио и радиотерапията, необходимостта от толкова травматична процедура става дискутабилна. През 1991г Робинс и неговия колектив, публикува класификация на ‘‘Академичния Комитет По Хирургия и Онкология на Глава и Шия‘‘, която бива приета в цял свят./1/
Тази система се базира на 4 концепции.
1.Радикалната шийна дисекция е стандартна процедура, за премахване на шийни лимфни възли, с която се сравняват всички останали модификации.
2.Модификациите на радикалната шийна лимфна дисекция, която се състои от запазване на всички структури, които не са от лимфна тъкан, се означават като модифицирана радикална шийна дисекция.
3.Всяка лимфна дисекция, която запазва една или повече групи или нива от лимфни възли, се означава като селективна шийна дисекция.
4.Разширена шийна дисекция представлява премахването на допълнителни групи лимфни възли или структури, които не са от лимфна тъкан различни от тези при радикална шийна дисекция.
В резултат на този концептуален подход, възниква класификацията на академията:
1. Радикална шийна дисекция
2.Модифицирана радикална шийна дисекция
- Първи тип: ексцизия на всички лимфни възли, които се премахват рутинно при радикална шийна дисекция и запазване на спиналния аксесорен нерв.
- Втори тип: ексцизия на всички лимфни възли, които се премахват рутинно при радикална шийна дисекция,запазване на спиналния аксесорен нерв и вътрешната югуларна вена.
- Трети тип: : ексцизия на всички лимфни възли, които се премахват рутинно при радикална шийна дисекция,запазване на спиналния аксесорен нерв, вътрешната югуларна вена и стерноклейдомастоидния мускул.
3.Селективна шийна дисекция
- Супра-омохиоиден тип
- Латерален тип

- Постеролатерален тип
- Преден тип
4.Разширена централна шийна дисекция

ЦЕЛ
Целта на проучването, е да сравни безопасността / честотата на усложнения и ефективността / броя премахнати лимфни възли/ в двете групи пациенти – групата от пациенти, подложени на радикална шийна дисекция и групата от пациенти, подложени на модифицирана радикална шийна дисекция.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ
За период от една година 2017, 10 пациенти с позитивни лимфни възли и карцином на ларинкса, са били оперирани с модифицирана радикална шийна дисекция в Клиника по болести на Ушите, Носа и Гърлото в Университетска Болница ‘‘Каспела‘‘- Пловдив, България. Типът модифицирана радикална шийна дисекция, зависи от локализацията на първичния ларингеален тумор. Билатерална супраомохиоидна дисекция, с премахване на I, II и III ниво лимфни възли бе приложено на трима пациенти, със супраглотична локализация на тумора. При двама пациенти със същата локализация на тумора, бе приложена разширена супраомохиоидна дисекция, с премахване на II,III и IV ниво лимфни възли. Останалите пет пациента, бяха с карцином в областта на рима глотис и бяха оперирани посредством латерална шийна дисекция, с премахване на възлите от II, III и IV ниво. Групата за сравнение бе от 10 пациента с радикална шийна дисекция от същата клиника за периода 2010-2017г.

РЕЗУЛТАТИ
Десет пациенти бяха подложени на модифицирана радикална шийна дисекция в нашата клиника за период от една година. Мъжете бяха на възраст между 35 и 65г. Първичният тумор бе T3 стадии, с обхващае на лимфни възли N1,N2 a,b,c. По време на същата година не бяха открити локални рецидиви. При групата пациенти, с модифицирана радикалан шийна дисекция, имаше един пациент с шиен хематом, който се резорбира спонтанно и един пациент с лимфорея в продължение на 3 седмици. В контролната група регистрирахме липса на чувствителност на ипсилатералната шийна страна при всички пациенти, както и тежка хеморагия при един пациент, довела до реоперация, липса на пълен обем на движение в рамото в цялата група пациенти. Сравнявайки броя на премахнати лимфни възли, при пациентите с модифицирана радикална шийна дисекция, средния брой бе 18±1.2, а при контролната група бе 21±0.8.

ДИСКУСИЯ
Настоящото изледване е ограничено до пациенти с клинични и хистологични данни за цервикални метастази, които бяха обект на модифицирана радикална шийна дисекция. В нашата серия от пациенти, честотата на усложнениия в групата с модифицирана радикална шийна дисекция бе сигнификантно по-ниска, от групата с радикална шийна дисекция. Резултатите, които бяха получени, са съпоставими с тези в литературата./3,4,5,6,7/ Фактите свидетестват за различие, според проучване, относно радикална шийна дисекция извършено от други автори. Регионалните рецидиви възникват при 54,3% от пациентите с положителни лимфни възли и при 71,3% от пациентите с позитивни лимфни възли в няколко нива./5,8,9,10,11,12/. Мотивирани от тези незадоволителни резултати от радикалната шийна дисекция и необходимостта на функционален и козметичен постоперативен ефект, онколозите с насоченост към неоплазии на глава и шия, изоставят рутинното използване на радикална шийна дисекция, и използват модифицираните методи. Това решение не е било взето случайно, а се е оповавало на солидни анатомични и

онкологични принципи, които не са били установени преди 100 години, когато за пръв път е била описана и радикалната операция. Ранният мотив за радикална шийна модифицирана дисекция, се базира на това, че операцията не е представлявала истинска анблок ексцизия, тъй като структури като хипоглосния нерв и каротидната артерия се съхраняват. Освен това макроскопските и хистологичните анализи на хирургичните и аутопсираните материали показват, че лимфните възли на шията са затворени в напълно изолирани фасциални компартименти, които не съдържат нито интрамускулни, нито интраадвентициални лимфни възли. Други анатомични изследвания показват, че шийната лимфна система лежи в система от апоневротични компартименти и независимо билизкото разположение на мускулите спрямо тях, те не са свързани. Бокка се отнася към тези принципи, когато се препоръчва функционална шийна дисекция, при която лимфните възли от всички нива се премахват, докато другите шийни структури се запазват./11/ Относно ефективността, резултатите от нашите групи не показват сигнификантни разлики. Селективната шийна дисекция се базира на факта, че карциномът на ларинкса е предсказуем, относно неговото метастазиране и следователно, само възлите инвазирани от него биват премахвани. Селективната шийна дисекция не е широко използван метод при пациентите с позитивни лимфни възли, независимо от това много са фактите, които потвърждават позитивите от тази хирургична техника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модифицираната радикална шийна дисекция се базира на абсолютни анатомични и онкологични принципи, който биват изяснени, след описването на радикалната шийна дисекция. Резултатите от изследването показват, че модифицирана радикална шийна дисекция е по-функционална от радикална със сходен ранен, както и късен онкологичен резултат.

ИЗТОЧНИЦИ

1.Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT, Levine PA, Sessions RB, Pruet CW. Standardizing neck dissection terminology. Official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117 (6):601-5.
2.Arne Böttcher, Heidi Olze, Nadine Thieme, Carmen Stromberger, Steffen Sander, Adrian Münscher, Johannes Bier and Steffen Knopke, A novel classification scheme for advanced laryngeal cancer midline involvement: implications for the contralateral neck, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 10.1007/s00432-017-2419-1, 143, 8, (1605-1612),(2017)
3.Arne Böttcher, Steffen Dommerich, Steffen Sander, Heidi Olze, Carmen Stromberger, Annekatrin Coordes, Nate Jowett and Steffen Knopke, Nodal yield of neck dissections and influence on outcome in laryngectomized patients, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 273, 10, (3321), (2016)
4.H. Hakan Coskun, Jesus E. Medina, K. Thomas Robbins, Carl E. Silver, Primož Strojan,Afshin Teymoortash, Phillip K. Pellitteri, Juan P. Rodrigo, Sandro J. Stoeckli, Ashok R.Shaha, Carlos Suárez, Dana M. Hartl, Remco Bree, Robert P. Takes, Marc Hamoir, Karen T.Pitman, Alessandra Rinaldo, Alfio Ferlito and David W. Eisele, Current philosophy in the surgical management of neck metastases for head and neck squamous cell carcinoma, Head &Neck, 37, 6, (915-926), (2014).
5.James J. Jaber, Chad A. Zender, Vikas Mehta, Kara Davis, Robert L. Ferris, Pierre Lavertu,Rod Rezaee, Paul J. Feustel and Jonas T. Johnson, Multi-institutional investigation of the prognostic value of lymph nodel yield in advanced-stage oral cavity squamous cell carcinoma, Head & Neck, 36, 10, (1446-1452), (2014).
6.K. Thomas Robbins, Alfio Ferlito, Jatin P. Shah, Marc Hamoir, Robert P. Takes, Primož Strojan, Avi Khafif, Carl E. Silver, Alessandra Rinaldo and Jesus E. Medina, The evolving role of selective

neck dissection for head and neck squamous cell carcinoma, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 10.1007/s00405-012-2153-x, 270, 4, (1195-1202),(2012).
7. Kellen Welch and Christopher R. McHenry, Selective lateral compartment neck dissection for thyroid cancer, Journal of Surgical Research, 184, 1, (193), (2013).
8.Marc Hamoir, Carl E. Silver, Sandra Schmitz, Robert P. Takes, Alessandra Rinaldo, Juan P. Rodrigo, K. Thomas Robbins, Karen T. Pitman, Jesus E. Medina and Alfio Ferlito, Radical neck dissection: is it still indicated?, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology,10.1007/s00405-012-2237-7, 270, 1, (1-4), (2012).
9.Yuan Wang, Thomas J. Ow and Jeffrey N. Myers, Pathways for cervical metastasis in malignant neoplasms of the head and neck region, Clinical Anatomy, 25, 1, (54-71), (2011).
10.Graham Cox, Rogan Corbridge and Christian Potter, Treatment options in head and neck cancer, Stell and Maran's Textbook of Head and Neck Surgery and Oncology Fifth edition,1201/b13389-9, (119-141), (2013).
11.Alfio Ferlito and Alessandra Rinaldo, Is Radical Neck Dissection a Current Option forNeck Disease?, The Laryngoscope, 118, 10, (1717-1718), (2009).
12.Alessandra Rinaldo, Alfio Ferlito and Carl E. Silver, Early history of neck dissection,European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 265, 12, (1535), (2008).

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ИНТРАОПЕРАТИВНА ИДЕНТИФИКАЦИЯ НА ЛИЦЕВИЯ НЕРВ ПО ВРЕМЕ НА ПАРОТИДЕКТОМИЯ ЧРЕЗ ЕЛЕКТРОСТИМУЛАЦИЯ

Илиан Дойков
Клиника по УНГ болести, УМБАЛ Каспела, Пловдив
Катедра по УНГ болести, Медицински Университет Пловдив

INTRAOPERATIVE IDENTIFICATION OF THE FACIAL NERVE DURING PAROTIDECTOMY WITH THE USE OF ELECTROSTIMULATION

Ilian Doykov
Clinic of ENT Diseases, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Department of ENT Diseases, Medical University Plovdiv

ABSTRACT

Introduction: the major challenge of parotidectomy is to preserve the integrity of the facial nerve. While different methods have been used in the past, in modern day the use of intraoperative electrostimulation is accepted to be the most reliable way to detect and preserve the facial nerve and it's branches.

Aim: the aim of the study is to assess the reliability and effectiveness of electrostimulation for identification and preservation the facial nerve and it's branches during parotidectomy.

Materials and methods: 55 parotidectomies were performed in the ENT department of university hospital Kaspela from 15 January 2017 to 15 October 2018. Especially designed electromyographic monitoring electrodes were utilized to assess the integrity of the nerve – Neurosign 100.

Results: In all cases electrostimulation successfully localized, identified and verified the integrity of the facial nerve during and after surgery. Clinically detectable deficiency of the nerve function was not present in any case.

Conclusion: The use of electrostimulation is a safe, effective and easy to use method to identify the facial nerve during parotid surgery.

Key words: parotidectomy, facial nerve, electrostimulation

РЕЗЮМЕ

Въведение: Едно от най-големите предизвикатества в паротидната хирургия, е съхраняването на функцията на лицевия нерв. В миналото са използвани няколко метода за неговата идентификация. Интраоперативната електростимулация, е методът, който последно

е приет, като най-надежден за детекция и превенция нараняването на клоновете на лицевия нерв.
Цел: Целта на това проучване, е да се оцени сигурността и ефективността на електростимулацията, като метод за идентификация и превенция нараняването на лицевия нерв, и неговите клончета по време на паротидектомия.
Материали и методи: Авторите анализират локализацията и идентификацията на 55 нерва при 55 пациента, на които бе извършена паротидектомия в Клиниката по заболяванията на ушите, носа и гърлото в Университетска Болница "Каспела" към Медицински Университет – Пловдив от 15 Януари, 2017 до 15 Октомври, 2018. Бяха използвани специално изработени електромиографични монитор електроди за оценка цялостта на нерва – Neurosign 100.
Резултати: При всички пациенти успешно бе използвана електростимулация на лицевия нерв с цел локализиране, идентификация и оценка цялостта на нерва по време и след операцията. Клинично не бяха установени постоперативни увреждания на нерва.
Заключение: Резултатите показват, че идентификацията на лицевия нерв с електростимулация е **безопасен,** ефективен и лесен метод за мониториране при операции на паротидната жлеза.

Ключови думи: паротидектомия, лицев нерв, електростимулация

ВЪВЕДЕНИЕ

Едно от най-големите предизвикатества в паротидната хирургия, е превенция нараняването на лицевия нерв. В миналото са използвани няколко метода за неговата идентификация. Интраоперативната електростимулация е методът, който последно е приет, като най-надежден за детекция и превенция увреждането на клоновете на фациалния нерв./1,2,3/

Цел: Целта на това проучване е да оцени сигурността и ефективността на електростимулацията, като метод за идентификация и превенция нараняването на лицевия нерв и неговите клончета, по време на паротидектомия.

ХИРУРГИЧНА АНАТОМИЯ

Курсът на лицевия нерв в паротидната жлеза, трябва да бъде внимателно проследен от хирурга, поради риска от нараняване по време на операции, по повод тумори на паротидната жлеза, и най-вече тумори, локализирани дълбоко и в близост до нерва. Лицевият нерв се локализира постериолатерално на стилоидния израстък, под и медиално от конхалния хрущял и медиално на тимпаномастоидната фисура. В паротидната жлеза, лицевият нерв се разделя на горни темпоро-фациални и долни цервико-фациални клонове, които се разклоняват и формират пачи крак.(пес ансеринус)
Най-често лицевият нерв се разделя на пет клона – темпорален , зигоматичен, букален, манидибуларен и цервикален, който излиза от паротидната жлеза по протежение на предния и ръб.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Анализирана бе локализацията и идентификацията на 55 нерва при 55 пациента, на които бе

извършена паротидектомия в Клиниката по Болестите на ушите, носа и гърлото в Университетска Болница ‘‘Каспела’’ към Медицински Университет – Пловдив от 15 Януари, 2017 до 15 Декември, 2018. Бяха използвани специално изработени електромиографични електорди (Magstim Company Ltd., Wales, UK) и монитор за оценка цялостта на нерва – Neurosign 100.

Избор на записващи електроди
Бяха използвани специално проектирани иглени електроди за многократна употреба 20/ 0.4 мм P/N 1178-00.

Поставяне на записващи електороди
Записващите електроди се поставят дълбоко под съответния мускул, най-малко 2 см един от друг, с цел избягване на сигнални смущения. Мускулите, включват: орбикуларис окули, орбикуларис орис и фронталис, които се инервират от най-големите и най-уязвимите клонове на лицевия нерв, а именно зигоматичния, букалния и темпоралния.

Стимулиращи електроди
Устройствата, които се използват за електросимулация, са съставени от два електрода. Анодът и катодът на биполарните стимулатори, са със сходни размери, и с разстояние помежду им по-малко от 5 мм. Стимулацията на нерва при нашите пациенти, бе извършено използвайки биполарна стимулация P/N 1050-00.

Метод на мониториране
Мястото на нерва бе стимулирано с електичен заряд с характеристики 0.5-1.5 mA. Стимулирането на нерва и неговите клонове, активира специфични светлинни и звукови индикатори.

РЕЗУЛТАТИ
При всички пациенти бе постигнато правилно позициониране на електродите. Светлинният и звуковият индикатор за първи и втори канал, спомогна идентификацията на курса на лицевия нерв. Породените ЕМГ потенциали, могат да бъдат задействани от дистанция 3-5 мм от нерва, използвайки електричен заряд 0.8±0.2 mA. По-късно при дисекцията, локализацията на лицевия нерв бе отразена, с по-ниска симулация 0.3±0.2 mA.

ДИСКУСИЯ
Идентификацията на лицевия нерв може да бъде постигната, използвайки заден, горен, долен или преден подход при паротидектомия. При задния подход, конхалния хрущял и тимпаномастоидната фисура се използват за локализация на главния клон на лицевия нерв. Горният подход, разчита на повърхностните, темпорални артерия и вена, които преминават дълбоко към темпоралните клонове на лицевия нерв. Задната лицева вена, която е дълбоко под мандибуларния клон на лицевия нерв е ориентир при задния подход към лицевия нерв. Главният клон може да бъде достигнат и при предния подход, използвайки като ориентир букалния клон на лицевия нерв, който се разполага по-високо и паралелно на паротидния канал /6,7,8,9/. Във всички тези случаи, мониторингът на лицевия нерв може да бъде използван за идентификация на разклоненията на нерва. Според много автори има две

големи съображения в това отношение. Първо, хирургът трябва да помни, че нервът се е разполагал там преди появата на тумора.
Второ, базирано на физикалното изследване (възможно е използването на образни изследвания), трябва да бъде предвидена посоката и промяната в разположението на нерва, в резултат на туморния растеж.
Бенигненият плеоморфен аденом никога не заобикаля лицевия нерв. Последния бива избутан в една или друга посока. Дълбоките лобарни тумори избутват нерва латерално./1,3,8,9/
Рядко, дори при най-щателната дисекция, може да се провали в идентификацията на главния клон на лицевия нерв. Използването на нисковолтажен стимулатор, е удачно и полезно, в тези случаи. Анатомичната цялост на лицевия нерв, трябва да бъде потвърдена визуално и доказана чрез стимулация преди затварането на раната, в края на оперативната интервенция. При възникване на постоперативна пареза, най – често настъпва пълно възстановяване. Пълната парализа е необичайна, при анатомично интактен нерв и в повечето случаи отразява невропраксия/5/. Очаква се пълно възстановяване.
Нашите резултати доказват, че използването на стимулатор за локализация и идентификация на лицевия нерв е подходяща нискорискова процедура .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите показват, че идентификацията на лицевия нерв с електростимулация е безопасен, ефективен и лесен метод за мониторинг, по време на операции на паротидната жлеза.

ИЗТОЧНИЦИ

1. Dulguerov P, Marchal F, Lehmann W. Postparotidectomy facial nerve paralysis: possible etiologic factors and results with routine facial nerve monitoring. Laryngoscope. 1999;109(5):754–62.
2. Eisele DW, Wang SJ, Orloff LA. Electrophysiologic facial nerve monitoring during parotidectomy. Head Neck. 2010;32(3):399–405.

3. Witt RL. Facial nerve monitoring in parotid surgery: the standard of care ? Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;119(5):468–70.
4. Terrell JE, Kileny PR, Yian C, Esclamado RM, Bradford CR, Pillsbury MS, et al. Clinical outcome of continuous facial nerve monitoring during primary parotidectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;123(10):1081–7.
5. Anon JB, Lipman SP, Guelcher RT, Sibly DA, Thumfart W. Monitoring the facial nerve during parotidectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991;117(12)
6. Bensadoun R-J, Dassonville O, Rousmans S. Recommendations for management of patients with salivary gland malignant tumours (excluding lymphoma, sarcoma and melanoma), summary report. Bull Cancer (Paris) 2008;95(7-8):735–49.
7. Deneuve S, Quesnel S, Depondt J, Albert S, Panajotopoulos A, Gehanno P, et al. Management of parotid gland surgery in a university teaching hospital. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol. 2010;267(4):601–5.
8. Brennan J, Moore EJ, Shuler KJ. Prospective analysis of the efficacy of continuous

intraoperative nerve monitoring during thyroidectomy, parathyroidectomy, and parotidectomy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;124(5):537–43.
9. Grosheva M, Klussmann JP, Grimminger C, Wittekindt C, Beutner D, Pantel M, et al. Electromyographic facial nerve monitoring during parotidectomy for benign lesions does not improve the outcome of postoperative facial nerve function: a prospective two-center trial. Laryngoscope. 2009;119(12):2299–305.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

РЕЦИДИВНА ЧЕРНОДРОБНА ЕХИНОКОКОЗА – ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Джевдет Чакъров[1], Димитър Хаджиев[1], Евгений Мошеков[2], Елена Хаджиева[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]

RECURRENT LIVER ECHINOCOCCOSIS - DIAGNOSIS AND TREATMENT

Dzhevdet Chakarov[1], Dimitar Hadzhiev[1], Evgeniy Moshekov[2], Elena Hadzhieva[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: In multiple hepatic echinococcosis there is a tendency for postoperative recurrence to increase, and in many cases it is quite difficult to assess the true nature and cause of the recurrence of the disease. Materials and methods: 54 patients with RLE were examined, 18 of whom were male (33.3%) and 36 were females (36.7%) aged 13 to 70 years, mean age 47 ± 2.1 years. Results and discussion: Extreme preoperative topical localization, size and number of parasitic cysts is essential, and CT scan is mandatory for the patients. It is important to distinguish between pseudorecurrence and real recurrence. Mainly conservative surgical treatment was applied, which was performed in 37 patients (68.5%) - endocystic removal, maximum reduction of residual cavity by excision and capitonation. Always in these cases we have applied a closed surgical method with contact drainage. Radical surgical treatment has been performed in 14 patients (25.9%)- cystopericystectomia was a method of choice in 9 patients and atypical liver resection in 5 patients. One patient died of PE (lethality of 1.9%). Conclusion: An individual therapeutic approach is always required for recurrent liver echinococcosis, which is determined by the number, size and location of the parasitic cysts.

Keywords: Cystic echinococcosis, Hydatidosis, Recurrence, Treatment

Въведение: Ехинококозата у нас е често ендемично заболяване, представляващо най-важната паразитозооноза сред хората. Независимо от успехите на жлъчно-чернодробната хирургия проблема с чернодробната ехинококоза остава актуален /1,2]./. В последните години благодарение на ехографията, КТ и ЯМР се уточни топично локализацията, големината и броя на ехинококовите чернодробни кисти, което доведе до намаляване на

случаите с рецидивна чернодробна ехинококоза /РЧЕ//3/. При множествената чернодробна ехинококоза е налице тенденция за нарастване на следперативните рецидиви. В редица случаи е доста трудно да се прецени истинската същност и причината за повторната поява на заболяването, като за отбелязване е факта, че РЧЕ е сравнително слабо застъпена в медицинската литература. В някои случаи повторната чернодробна ехинококоза представлява сериозен проблем, който може значително да затрудни дори квалифициран хирург в жлъчно-чернодробната хирургия.

Понястоящем изборът и обема на оперативната методика зависи основно от личните предпочитания на хирурга. В последните години нарастна броя на миниинвазивните /PAIR/ процедури, които могат успешно да се прилагат при повторна чернодробна ехинококоза /4/.

Целта е да се направи оценка на РЧЕ с оглед да установим срока на появата, вида на рецидива, като чрез анализ на оперираните болни се подобри радикалността при хирургичното лечение на чернодробната ехинококоза.

Материал и методи: Проучени са 54 болни с РЧЕ, от които мъжете са 18 /33,3%/, а жените са 36 /66,7%/ на възраст от 13 до 70 години, средна възраст 47 год.±2,1 год. При 14 пациенти /25,9%/ се установи единична киста, при 25 /46,3%/ множествени чернодробни кисти и при 15 /27,8%/ - съчетано поражение с други органи. С локализация в десния чернодробен дял са 29 болни (53.7 %), в левия дял 10 болни (18.5 %) и засягане на двата чернодробни дяла при 15 болни (27.8 %). С данни за неусложнена РЧЕ са 29 болни /53,7%/ и при 25 болни /46,3%/ е усложнена.

Установените усложнения са супурирала киста при 16 болни /29,6%/, билиарна фистула с холангит при 4 болни /7,4%/ и механичен иктер при 5 болни /9,3%/, поради обтурация на жлъчните пътища. Размерите на кистите варира от 2 см. до 20 см., като течното съдържимо е от 10 ml до 500 ml. От случаите със съчетана локализация на РЧЕ се установи засягане на далака при 3 болни, коремната кухина при 2 болни, малкия таз при 2 болни и панкреас при 1 болен. Според срока на поява на на рецидива болните се разпределят на: от 1-3 г. – 13 болни /24,1%/, от 4-7 г. – 17 болни /31,5%/, от 8-10 г. – 11 болни /20,4%/, от 11-15 г. – 8 болни /14,8%/ и от 16-20 г. – 5 болни /9,2%/. От болните с РЧЕ в миналото еднократно са оперирани 28 болни /51,9%/ двукратно 14 болни /25,9%/, а три и повече пъти са оперирани 12 болни /22,2%/. Диагнозата РЧЕ се основава на клиничната симптоматология на заболяването, данните от образната диагностика, както и въз основа на лабораторните и имунологичните изследвания.

Резултати и обсъждане: Важно място при РЧЕ отделяме на екзактната предоперативна топична локализация, размер и брой на паразитарните кисти, като считаме за наложително КТ изследване при болните. Отчитаме също степента на жизнеспособност на паразитарната киста, както отношението й спрямо прилежащите магистралните съдове и жлъчни пътища. При анализа на материала се установи, че РЧЕ е налице при 44 болни /81,5%/ с наличие на фертилна киста /дъщерни мехури/ и само при 10 болни /18,5%/ няма налични хидатиди. Единична рецидивна ехинококова киста под 5 см. е установена при 13 болни /24,1%/, при които е налице безсимптомно протичане или неспецифично клинично проявление. При болни с РЧЕ над 5 см. най-често налице е манифестна клинична симптоматика, която е установена при 41 болни /75,9%/. Във всички случаи предоперативно въз основа големината на паразитарната киста и изминалото време след първата операция определяме дали се касае за резидуален или истински рецидивен ехинокок. Резидуален чернодробен ехинокок най-често се среща в случаи с множествена еихинококоза, неоткрити и „забравени" кисти при първата операция, като те са с неголеми размери, намиращи се в трудно достъпни области по задната повърхност или интрапаренхимно в черния дроб /5,6/. Извършихме сравняване на големината на кистата и изминалото време след първоначалната операция с оглед преценката дали се касае за псевдо- или истински рецидив. Имайки предвид, че ежегодно ехинококовата киста нараства с 1-2 см. приемаме,

че при 39 болни /72,2%/ се касае за резидуални кисти, а при 15 болни 27,8 %/ за истински рецидив с повторна поява на ехинококозата. Когато кистата се развива в близост до първата чернодробна операция се касае най-вероятно за вторично реинвазиране по време на първата операция, поради неспазване интраоперативно принципите за апаразитарност от останали живи зародишеви елементи от ехинокока. От болните при 45 пациенти /83,3%/ се установи фертилност на ехинококовата киста, като за дъщерните мехури е характерно ранната им поява при повторната чернодробна ехинококоза. Най-често РЧЕ се дължи на : останали жизнеспособни зародишеви елементи /дъщерни мехури, хидатиди и сколекси/, интраоперативна контаминация, първично-множествена чернодробна ехинококоза, неефикасна антисколецидна обработка на кухината, непровеждане на антипаразитна профилактика с Albendazol /Zentel/ и повторна нова паразитна инвазия /7,8,9/. Всъщност от хирургична гледна точка деленето на истински и псевдо-рецидиви няма съществено значение, като за рецидив се приема всяка повторна поява на болестта. Основните проблеми, свързани с хирургичното лечение на РЧЕ са:
оптимален оперативен достъп, обработка на кистата и начин на ликвидация на кухината. Точната топична диагноза на РЧЕ определя избора на оптимален оперативен достъп. Оперативният достъп трябва строго да се прецезира във всеки един конкретен случай, като зависи от локализацията, големината и броя на кистите. Добре известно е, че повторните операции при РЧЕ са технически трудни, поради изразените налични интраперитонеални сраствания. Това е причината за избягване приложението на лапароскопска техника при лечението на рецидивната ехинококоза. При локализация на рецидивния ехинокок в задните и върхови сегменти на черния дроб, особено при повдигната дясна купола на диафрагмата и плътни сраствания към нея, предпочитан достъп е торакофренотомията. Тя е извършена при 9 болни /16,7%/. При случаите с рецидив само в левия дял на черния дроб използваме горно-срединна лапаротомия, като това е направено при 7 болни /13%/. Най-често е приложен крайребрения разрез по Kocher, с който са оперирани 38 болни /70,3%/. Цялостна ревизия и експлорация на черния дроб извършваме само при случаите с множествена РЧЕ, а при наличен един рецидив е необходимо единствено неговото топично идентифициране. Винаги се обръща подробно внимание на обработката на странични джобове и рецесуси на фиброзната капсула, където може да останат жизнеспособни дъщерни мехури и протосколекси. Важно значение има оптималната ликвидация на остатъчната кухина, след прецизна антипаразитна обработка на същата /10,11/. При други 17 болни не включени в настоящото проучването, с приемна диагноза РЧЕ се установи наличие само на остатъчна кухина, в която при 11 болни имаше данни за супурация. Предоперативните инструментални изследвания в тези случаи не установиха със сигурност дали се касае за повторна чернодробна ехинококоза или за остатъчна кухина. Характерно беше, че при 8 от тези болни имунологичните проби бяха слабо положителни и само при 3 болни положителни. При всички случаи сме извършвали пункция на кистата, отстраняване на герминативната мембрана с всички дъщерни мехури и антипаразитна обработка на кухината. Винаги важно значение сме обръщали на щателното изолиране на перитонеалната кухина от съдържимото на ехинококовата киста, с оглед избягване на възможната интраоперативна дисеминация на паразита /12,13,14/. Спазването на принципите на хидатидната хирургия са гаранция за радикално лечение и недопускане рецидивиране на заболяването. Основни принципи за радикално оперативно лечение при чернодробната ехинококоза са: едновременно премахване на ендокистата и перикистата, педантична интраоперативна апаразитарност, сколексоцидна обработка на остатъчната кухина, щателна ревизия за странични джобове и рецесуси с ликвидиране при налични кистобилиарни фистули /15,16,17/. Основно сме прилагали консервативно оперативно лечение, което е извършено при 37 болни /68,5%/ - отстраняване на ендокистата, максимална редукция на остатъчната кухина чрез ексцизия и капитонаж. Винаги в тези случаи сме прилагали затворена оперативна методика, с контактно дрениране. Радикално

оперативно лечение сме приложили при 14 болни /25,9%/ - кистоперикистектомия при 9 болни и атипична чернодробна резекция при 5 болни. Най-радикалният оперативен метод премахващ ехинокока заедно с фиброзната капсула е рядко приложим при РЧЕ, поради по-голямата травматичност на методиката /18,19,20/. Интракухинното поставяне на дрен при РЧЕ считаме за ненужно и погрешно, което може да доведе до поява на билиарна фистула. При всички болни е извършено контактно дрениране в непосредствена близост до оперираната чернодробна област. Пункционната методика PAIR /пункция, аспирация, инжектиране на антипаразитно средство, реаспирация/ е приложена при 3 болни с малки интрапаренхимни кисти до 5см. с последващо оздравяване, като за антисколецидно средство е използван алкохол 96^0 и браунол. Паралелно с ехинококцектомията при 10 пациенти се извършиха съпътстващи операции, както следва: при 3 холецистектомия, при 2 спленектомия, при 1 резекция опашката на панкреаса и при 4 болни ревизия на жлъчните пътища, от които 2 болни с дрен по Kehr и 2 болни с холедоходуоденоанастомоза. В следоперативния период са наблюдавани следните усложнения: супурация на оперативната рана при 8 болни /14,8%/, външна билиарна фистула при 4 болни /7,4%/, пневмония при 2 болни /3,7%/ . Релапаротомирани са 2 болни, поради интраабдоминални абсцеси. Среден болничен престой на болните е 14,9 дни. Починал е 1 болен от БТЕ /леталитет 1,9%/. Всички болни постоперативно задължително са насочвани към паразитолог за системно лечение с Albendazol /Zentel/ по схема.

Заключение: В последните години броя на РЧЕ бележи тенденция към намаляване, поради подобрената топична диагностика, оперативна техника и прилагане на противопаразитно лечение. Повторната чернодробна ехинококоза се манифестира обикновено при поява на клинична симптоматология, при наличие на находка от контролните образни изследвания и при нарастване титъра на имунологичните реакции. Винаги в тези случаи е необходим индивидуален терапевтичен подход, който се определя съобразно броя, големината и разположението на паразитните кисти. При неголям и интрапаренхимен рецидивен ехинокок понякога риска от оперативното му премахване може да бъде по-голям, отколкото наличието на самата киста. В мнозинството случаи повторната операция често пъти е травматична, поради наличните изразени сраствания. Решението за вида и обема на оперативната намеса при РЧЕ се взема окончателно съобразно интраоперативната находка.

Книгопис:

1. Дамянов Д. Консенсус. Ехинококоза на черния дроб. Българска хирургия, 2003, 3, 3-5.
2. Battelli G., A.Mantovani, A. Seimenis. Cystic echinococosis and the Mediterranean region: a long-lasting association. Parassitologia, 2002, 44, 43-57.
3. Wang Y, Zhang X, Bartholomot B, Liu B. Classification, follow-up and recurrence of hepatic cystic echinococcosis using ultrasound images. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2003, 97, (2), p.203-211.
4. Yorganci K, Sayek I. Surgical treatment of hydatid cysts of the liver in the era of percutaneous treatment. Am J Surg, 2002, 184, p.63–69.
5. Sielaff TD, Taylor B, Langer B. Recurrence of hydatid disease. World J Surg, 2001, 25, p.83–86.
6. Little J, Hollands M, Ekberg H. Recurrence of hydatid disease. World J Surg. 1988,12,(5), p.700-704.
7. Gollackner B, Längle F, Auer H. Radical surgical therapy of abdominal cystic hydatid disease: factors of recurrence. World J Surg , 2000, 6, p.717-721.
8. Bedioui H, Ayari H, Bouslama K, Maghrebi H, Hsairi H, Jouini M, Kacem JM, Safta ZB. Recurrence of hydatid cyst of liver: predictive factors: Tunisian experience. Bull Soc Pathol Exot, 2012 ;105(4), 265-269.
9. Jerraya H, Khalfallah M, Osman SB, Nouira R, Dziri C. Predictive factors of recurrence after surgical treatment for liver hydatid cyst. Surg Endosc, 2015, 29(1), p.86-93.

10. Goksoy E., Duren M: Operative Therapie des Echinococcus granulosus. Chirurg, 2000, 71, p. 21-29.
11. Georgiou GK, Lianos GD, Lazaros A, Harissis HV, Mangano A, Dionigi G, Katsios C. Surgical management of hydatid liver disease. Int J Surg, 2015, 20, 118-122.
12. Dervenis C, Delis S, Avgerinos C, Madariaga J, Milicevic M. Changing concepts in the management of liver hydatid disease. J Gastrointest Surg., 2005, 9, 6, p.869-877.
13. Kapan M, Kapan S, Goksoy E, Perek S, Kol E. Postoperative recurrence in hepatic hydatid disease. J Gastrointest Surg, 2006, 10, (5), p. 734-9.
14. Pavlidis TE, Papaziogas BT Recurrence and long-term outcome after open cystectomy with omentoplasty for hepatic hydatid disease in an endemic area. Acta Chir Belg, 2005,105,(2), p.198-202.
15. Sielaff TD, Taylor B, Langer B. Recurrence of hydatid disease. World J Surg. 2001, 25(1), p.83-86.
16. Velasco-Tirado V, Romero-Alegría Á, Belhassen-García M, Alonso-Sardón M, Esteban-Velasco C, López-Bernús A, Carpio-Perez A, Jimenez López MF, Muñoz Bellido JL, Muro A, Cordero-Sanchez M, Pardo-Lledias J, Muñoz-Bellvis L. Recurrence of cystic echinococcosis in an endemic area: a retrospective study. BMC Infect Dis., 2017, 27;17(1):455.
17. Joliat GR, Labgaa I, Demartines N, Halkic N. Preoperative albumin level is a marker of alveolar echinococcosis recurrence after hepatectomy. World J Gastroenterol., 2017, 7;23(5), 853-858.
18. Manterola C, Barroso M, Vial M, Bustos L, Muñoz S, Losada H, Bello N, Hernández F, Carrazco R. Liver Avscess of Hydatid Origin: Clinical Features and Results of Aggressive Treatment. ANZ J. Surg. 2002, 72, p. 220–224.
19. Nardo B., Patriti A., Piazzese E., Cavallari G. Radical surgical treatment of recurrent hepatic hydatidosis. Hepatogastroenterology. 2003, 50, (53),1478-81.
20. Unal A, Pinar Y, Murat Z, Murat K, Ahmet C. A new approach to the surgical treatment of parasitic cysts of the liver: Hepatectomy using the liver hanging maneuver. World J Gastroenterol, 2007, 28, 13(28), p. 3864-3867.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ПОСТОПЕРАТИВНИ УСЛОЖНЕНИЯ СЛЕД ПЛАНОВА И СПЕШНА ИНГВИНАЛНА ХЕРНИОПЛАСТИКА

Димитър Хаджиев[1], Джевдет Чакъров[1], Евгений Мошеков[2], Елена Хаджиева[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]

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER PLANNED AND URGENT INGUINAL HERNIOPLASTY

Dimitar Hadzhiev[1], Dzhevdet Chakarov[1], Evgeniy Moshekov[2], Elena Hadzhieva[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: Regardless of the existence of 500 surgical methods in number of cases postoperative complications are established, which have a negative impact on patient's quality of life. Aim of the present retrospective study is by assessing and analyzing the postoperative complications in inguinal hernioplasty to improve the outcomes of the surgical treatment. Material and methods: For a period of 5 years (2013-2017) 407 patients with inguinal hernia were operated. The men were 378 (92,87%) and the women – 29 (7,13%). In general 123 patients (30,22%) with incarcerated hernia were urgently admitted. In the postoperative period local complications were determined in 29 patients (7,13%). Results and discussion: The local postoperative complications are swelling of the testicle, postoperative hematoma, wound infection, formation of painful infiltrate around the surgical wound. In 6 of the patients with incarcerated inguinal hernia resection of the small intestines with a following anastomosis was performed, in another 8 patients - suture of the small intestine and in 3 patients – resection of the sigmoid colon and Hartmann's operation. Only 3 of the patients that were urgently operated had a fatal outcome. There is no fatal outcome in the planned operated patients. Conclusion: When postoperative complications after inguinal hernioplasty occur of essential matter and main clinical issue is the well-timed diagnosis and radical surgical treatment.
Keywords: Postoperative complications, inguinal hernioplasty.

Въведение: Макар ингвиналната херниопластика (ИХП) да се счита за обикновена и нетравматична операция при болните могат да се развият разнообразни следоперативни усложнения. Тези компликации могат да бъдат различни по време (ранни и късни) и по

локализация (оперативна рана, перитонеална кухина, различни органи). Независимо от големия арсенал от 500 хирургични метода при ингвиналната херния в редица случаи се установяват следоперативни компликации, които оказват отрицателно влияние върху качеството на живот при болните /1/. Неусложнената ИХП се последва от относително нисък риск интраоперативни и ранни следоперативни компликации, като най-честите са раневите усложнения. Рискът от усложнения в тези случай по данни на систематичните обзори варира от 15% до 28% /2, 3/, като най-разпространените ранни усложнения са хематомите и серомите (8-22%), а късните усложнения са основно продължаващата болка и рецидивите /2, 3, 4, 5, 6/. Мнозинството от
усложненията имат разнообразно клинично проявление и това може да доведе до диагностични трудности, което да забави своевременното лечение.

Цел на настоящото ретроспективно проучване е посредством оценката и анализа на постоперативните усложнения при ИХП да се подобрят резултатите при оперативното им лечение.

Материали и методи: За 5 годишен период (2013 - 2017 год.) са оперирани 407 болни с ингвинална херния, като мъжете са 378 (92,87%), а жените - 29 (7,13%), при средна възраст 63,43 год. ± 9,25 год. Броят на пациентите в пенсионна възраст над 65 год. е 205 (50,37%), а 123 (30,22%) болни са приети по спешност със заклещена херния. С използване на синтетична мрежа без натежение са оперативно лекувани 227 пациента (55,77 %), а с използване на собствени тъкани с натежение - 180 (44,23%). При всички болни е извършено общоклинично обследване включващо анамнезата, обективен статус, лабораторни и инструментални изследвания. Продължителността на хернионосителството от появата на заболяването до операцията е от няколко месеца до 20 години. В постоперативния период са установени местни усложнения при 29 пациенти (7,13%).

Резултати и обсъждане: През последните 20 години използването на синтетични мрежи при ИХП претърпя бурен растеж, поради минималната оперативна травма, по-слабата следоперативна болка, бързото възстановяване, ранното завръщане към активен начин на живот и своевременното подобряване качеството на живот при оперираните. Съществено предимство на херниалната алопластика е нейната по-висока надеждност при укрепването на ингвиналната област, добрите анатомични и функционални резултати, по-редките постоперативни усложнения и ниска честота на редицивите. Използваните техники със синтетични мрежи поради по-лекото протичане на следоперативния период и бързото възстановяване на болните понастоящем са доминиращи и основни методики на избор при ИХП /7/. При пластиките с натяжение са установени основните недостатъци на методиката, като изразен болеви синдром в постоперативния период и по-дълъг срок на възстановяване. За появата на следоперативни усложнения в редица случаи причината за това са промените в анатомо-топографските структури в ингвиналната област при рецидивни хернии, големи ингвиноскротални хернии, заклещени хернии, плъзгащи се хернии, херния тип „панталон“ и др /8/. При преценка за взаимозависимостта между вида на хирургичната методика и броя на постоперативните усложнения се установява, че при ИХП с натяжение компликациите се срещат по-често - при общо 19 пациенти (65,5%) в сравнение с 10 пациента (34,5%) при пластиката със синтетични мрежи. В зависимост от това дали операцията се извършва неотложно или планово също се наблюдават по-голям брой усложнения при спешните случай с общо 20 болни (69 %). При плановата ИХП основно се наблюдават ранни локални постоперативни усложнения, като повредите на вътрешните органи и магистралните съдове се срещат много рядко. Следоперативният оток на съответния тестис е най-често срещата местна компликация в непосредствения следоперативен период. Това е установено по нашия материал при 11 болни (37,9%) и е в резултат на притискане на семенната връв, което основно се среща при пластиките с натяжение. Лечението е консервативно в продължение на 2-3 седмици, състоящо се във високо положение на тестиса и прилагането на компреси. Трябва да се има впредвид, че травмите на семенната връв при мъжете почти никога не се отразяват в оперативния протокол и обикновено се отчитат само като оток на

тестиса. Важно е да се знае, че това може да доведе до исхемичен орхит и атрофия, която по литературни данни се среща в 0,7% /2, 3, 9/, особенно при рецидивни хернии и при травматична обработка на херниалния сак. За това винаги трябва внимателно да се отделят елементите на семенната връв. В някои случаи недостатъчния хирургичен опит и травматичното опериране могат да доведат до повреждане на нерви и елементи на семенната връв, което почти винаги остава скрито и за тези компликации може само да се съди в последствие по косвени белези. В най-тежките случаи това може да доведе до нарушения в сперматогенезата и хормоногенезата, което да снижи половата и детеродна функции. Следоперативният хематом при ИХП се наблюдава при големи ингвиноскротални хернии с голяма давност, при изразени адхезии
към херниалния сак, рецидивни хернии , при непрецизна интраоперативна хемостаза, при дифузно кръвотечение и при коагулопатии. Основната причини за това усложнение е непрецизната хемостаза и недостатъчното лигиране на съдовете. Това усложнение е установено при 7 болни (1,7%). При наличието на голям риск за появата на такъв хематом е по-добре да се направи
интраоперативно дрениране на ингвиналната област чрез малък разрез встрани от херниопластиката. Дренирането на оперативната рана се извършва само по показания при обилно кръвотечение и коагулопатии, при големи ингвиноскротални хернии с изразени налични сраствания. При отворена операция рискът от развитие на хематом е от 5,6% до 16% /1/, а при лапароскопските операции е от 4,2% до 13,1% /2, 4, 10/. Лечението при малки и средни хематоми е изчаквателно, като към оперативно лечение се прибягва само при големи и неовладяни нарастващи хематоми. При 4 болни с наличен постоперативен хематом е извършена повторна операция с ревизия и дренаж. Съществено е да се има впредвид, че след подобна намеса е много вероятна последваща супурация на оперативната рана поради екзогенно инфектиране, особенно при по-възрастни пациенти. Раневата инфекция на следоперативната рана най-често се дължи на интраоперативното замърсяване с патогенни микроорганизми поради пропуски в асептиката и антисептиката, а също при неправилно обгрижване в постоперативния период. Честа грешка е поставянето на наличния дренаж през оперативната рана, което особенно при продължително негово оставяне може да доведе до супурация. Същата възниква по-често при усложнените форми на ингвинална херния (рецидивни и заклещени), като клиничните признаци са общо известни – локална болезненост, зачервяване, уплътнение и оточност на оперативната рана, субфебрилитет с поява на гноевидна секреция /11, 12/. Наличието на раневата инфекция е предиктивен рисков фактор, който може да доведе до рецидив на херния. Основни фактори за появата на супурация са лошата хемостаза, повишена травматизация на тъканите, интраоперативно замърсяване при заклещена херния, от дремеща инфекция в лигатурите и ръбците при рецидивни хернии и при пропуски при обгрижването на оперативната рана след операцията. Според /9/ средната честота на развитие на раневата инфекция е 4,3% при обикновенната пластика и 2,4% при откритата пластика със синтетична мрежа. Според същите автори ендоскопските методи за ИХП водят до по-малка честота на развитие на ранева инфекция и на образуването на хематоми, при безспорно по-бързо следоперативно възстановяване. Рискът за ранева инфекция при ИХП е по-малък от 5%, като според болшинството автори той е 1,3% при открита операция и по-малко от 1% при ендоскопична пластика /2, 3/. Друго наблюдавано усложнение е болезнения инфилтрат на оперативния ръбец, което е установено при 4 болни (0,98%). Понякога наличния сером на оперативната рана може да доведе до това, срещащо се по литературни данни от 0,5% до 12,2% /9/. Изненадващ е факта, че неговата честота е по-честа при ендоскопичните ИХП /2, 4, 10, 13/, както и при по-продължително време за операция. Обикновено за период от 15 до 30 дни серома се разнася, поради което по-правилно е да не се дренира или аспирира. Съществено е да се отбележи, че всички тези локални постоперативни компликации не са изключени и при стандартното оперативно лечение на обикновена планова ингвинална херния. Травмите на тънките черва, пикочния мехур и магистрални съдове могат да

възникват в много редки случаи, особено при пропуски в оперативната техника. В нашата серия от 407 оперирани болни с ИХП не сме имали случаи с интра или постоперативна лезия на тънки черва, пикочния мехур и магистрални съдове. По спешност с данни за инкарцерирала ингвинална херния са оперирани 123 пациента (30,22%), като всичките те са оперирани в неотложен и срочен порядък. Задължително при всички болни е извършена херниотомия с последваща щателна ревизия на заклещеното херниално съдържимо /14, 15/. Извършена е щателна и пълноценна ревизия на заклещените органи, като при 26 пациенти (6,39%) е приложена херниолапаротомия, а при 5 (1,23%) се е наложило извършването на долна срединна лапаротомия. При 6 болни е извършена резекция на тънки черва с последваща анастомоза, при 8 болни е извършено надшиване на тънко черво, при 3 болни е извършена резекция на сигмата и операцията на Hartmann. Леталността след плановата ИХП е много рядка, дори при пациенти в преклонна възраст, докато при спешни операция има съществен риск от летален изход дори до 7% . Починали са 3 оперирани по спешност болни със заклещени
ингвинални хернии - болен на 91 г. с полиорганна недостатъчност, болен на 85 г. с белодробна тромбемболия и болен на 81 г. с миокарден инфаркт. Нямаме летален изход при планово оперираните пациенти с ингвинална херния.

Изводи: Въпреки успехите на ингвиналната херниология при хирургичното лечение могат да настъпят различни по вид и тежест следоперативни компликации, които да влошат изхода на заболяването. Не малка част от усложненията имат разнообразно клинично проявление, което може да доведе до диагностични трудности и грешки. При поява на постоперативни усложнения след херниопластика от съществено значение е тяхната своевременна диагностика и адекватно хирургично лечение. Операциите при сложни ингвинални хернии (многократни рецидиви, заклещена херния, хронична болка, инфектирана мрежа) трябва да се извършват от специалисти в херниологията.

Книгопис:

1. Trandafir AF[1], Popa DE[1], Vasile D[2]. Prostheses Used in Laparoscopic Inguinal Hernia Repair: Biocompatibility, Postoperative Complications and Quality of Life - Review of the Literature. Maedica, 2017, 12(3), p.202-207.
2. Bittner R, Sauerland S, Schmedt CG. Comparison of endoscopic techniques vs Shouldice and other open nonmesh techniques for inguinal hernia repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. Surg Endosc, 2005, 19, p.605–615.
3. Schmedt CG, Sauerland S, Bittner R. Comparison of endoscopic procedures vs Lichtenstein and other open mesh techniques for inguinal hernia repair: a meta-analysis of randomized controlled trials. Surg Endosc, 2005, 19, p.188–199.
4. McCormack K, Scott NW, Go PM, Ross S, Grant AM. EU Hernia Trialists Collaboration. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair. Cochrane Database Syst Rev., 2003, (1),178.
5. Muneeb MD[1], Baig MAN[2], Elective Division of Ilioinguinal Nerve in Inguinal Hernioplasty: Remedy for the Morbid Postoperative Inguinal Pain. J Coll Physicians Surg Pak. 2017 , 27(11), p.682-685.
6. Olsson A, Sandblom G, Fränneby U, Sondén A, Gunnarsson U, Dahlstrand U. Impact of postoperative complications on the risk for chronic groin pain after open inguinal hernia repair. Surgery. 2017, 161(2), p.509-516.
7. LeBlanc KA. Complications associated with the plug-and-patch method of inguinal herniorrhaphy. Hernia, 2001, 5, p. 135–138.
8. Lundström K-J, Sandblom G, Smedberg S, Nordin P. Risk factors for complications in groin hernia surgery. Ann. Surg., 2012, 255(4), p.784–788.
9. Simons MP, Aufenacker T, Bay-Nielsen M et al. 2009, European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. Hernia, 13, p. 343–403.

10. Schmedt CG, Leibl BJ, Bittner R. Endoscopic inguinal hernia repair in comparison with Shouldice and Lichtenstein repair. A systematic review of randomized trials. Dig Surg, 2002, 19, p.511–517.
11. Yang L, Wang H, Liang X, Chen T, Chen W, Song Y, Wang J. Bacteria in hernia sac: an important risk fact for surgical site infection after incarcerated hernia repair. Hernia. 2015,19(2), p.279-83.
12. Pokorny H, Klingler A, Schmid T, Fortelny R, Hollinsky C, Kawji R, Steiner E, Pernthaler H, Függer, Scheyer M. Recurrence and complications after laparoscopic versus open inguinal hernia repair: results of a prospective randomized multicenter trial. Hernia, 2008, 12, p. 385–389.
13. MacFadyen BV Jr, Mathis CR, Inguinal herniorrhaphy: complications and recurrences. Semin Lapar. Surg, 1994, 1, p. 128–140.
14. Duan SJ, Qiu SB, Ding NY, Liu HS, Zhang NS, Wei YT. Prosthetic Mesh Repair in the Emergency Management of Acutely Strangulated Groin Hernias with Grade I Bowel Necrosis: A Rational Choice. Am Surg., 2018, 84(2), p.215-219.
15. Dai W, Chen Z, Zuo J, Tan J, Tan M, Yuan Y.Risk factors of postoperative complications after emer- gency repair of incarcerated groin hernia for adult patients: a retrospective cohort study. Hernia., 2018, Nov 12. doi: 10.1007/s10029-018-1854-5. [Epub ahead of print].

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ИСШИОРЕКТАЛНИЯ АБСЦЕС

Елена Хаджиева[1], Джевдет Чакъров[1], Евгений Мошеков[2], Димитър Хаджиев[1], Иван Иванов[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]

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ISCHIORECTAL ABSCESS

Elena Hadzhieva[1], Dzhevdet Chakarov[1], Evgeniy Moshekov[2], Dimitar Hadzhiev[1], Ivan Ivanov[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: The diagnosis of ischiorectal abscess (IRA) is usually difficult and late, due to the untypical evolution and lack of clinical symptoms at the disease onset.

Materials and methods: For the period of 5 years (2013 – 2017) 124 patients with deep anorectal abscesses were admitted urgently and surgically treated in the clinic, 77 of which (62,10%) with ischiorectal abscess (IRA). Males were 61 (79,2 %), females - 16 (20,8%) with a ratio of 3,81:1. The following operations were performed: incision, revision and drainage in 27 patients (35 %), incision, revision, drainage with concurrent partial fistulotomy in combination with cryptectomy in 21 patients (27,3%) and incision, revision and drainage with elastic seton in 29 patients (37,7%).

Results and discussion: Fundamental for the diagnosis is the physical exam and, above all, the digital rectal examination touch in the formation of the abscess cavity. Clinical symptoms are characterized by a wide variety of subacute, rapid and fulminant course of purulent-inflammatory changes. We have no patients with a fatal outcome.

Conclusion: Summarizing our experience, we recommend incision, revision and drainage with concurrent partial fistulotomy with cryptectomy and / or revision of the abscess cavity and the elastic seton ligation, if possible, for gradual secession of the sphincter.

Keywords: Ischiorectal abscess, Deep abscess, Treatment

Въведение: Аноректалните абсцеси /АРА/ са едно от най - често срещаните остри гнойни заболявания в спешната колопроктология, като неговите дълбоки и сложни форми представляват сериозно предизвикателство пред хирурзите. Причина за това е затруднената диагностика, която обикновено се поставя късно при исшиоректалните абсцеси /ИРА/, поради нетипичната еволюция на заболяването, оскъдните клинични симптоми в началото на болестта и липсата при тях на общоприета хирургична тактика /1/. Успешната операция зависи от типа, локализацията, стадия на заболяването и от опита на хирурга, като лечението е комбинация от инцизия, ревизия, евакуация на гнойната секреция, елиминиране на некрозите и дренаж на абсцесната кухина /2/. От важно значение при хирургичното лечение на ИРА е идентификацията и третирането на вътрешния отвор на абсцеса, при което се поставя гумена лигатура за постепенно пристягане. Нерядко нерадикалната оперативна намеса води до необходимост от повторна интервенция и до рецидив на заболяването. Всичко
това показва актуалността на проблематиката при ИРА, като първа по честота форма при дълбоките и сложни АРА.

Цел: Да се анализират болните с ИРА с оглед да се оптимизират резултатите при тяхното лечение чрез подобряване на диагностиката и хирургичната намеса.

Материали и методи: За период от 5 години (2013 г. - 2017 г.) са приети по спешност и оперативно лекувани 254 пациента с аноректални абсцеси. Общо 124 болни (48,8%) са с дълбоки абсцеси, от които 77 пациента (62,10 %) са оперирани по повод исшиоректален абсцес. Мъжете са 61 (79,2 %), а жените – 16 (20,8 %) в съотношение 3,81:1. Възрастта на болните с ИРА варира от 20 до 80 години, при средна възраст от 49,25 год. ± 7,35 год. Диагнозата е поставена въз основа на клиничните оплаквания, данните от външния оглед, палпацията на аноректалната област, ректалното туширане, лабораторните и инструменталните изследвания /3,4,5/. Използвани са следните видове оперативни методи: инзиция, ревизия и дренаж при 27 пациенти (35%), инцизия, ревизия, дренаж с едновременна парциална фистулотомия с криптектомия при 21 пациенти (27,3%) и инцизия, ревизия, дренаж с поставяне на еластична гумена лигатура при 29 пациенти (37,7%). В следоперативния период са извършвани 2-3 пристягания на гумената лигатура на всеки четири дни за постепенно сциране на сфинктера.

Резултати и обсъждане: Според криптогландуларната теория източника за инфектиране на периректалната област са интрамускулните анални жлези, които се отварят в Морганиевите крипти на зъбчатата линия. Изходящите жлезисти канали вследствие на обтурация водят до поява на първоначалния възпалителен процес с последващо оформяне на абсцесна кухина /6,7/. Така възникват повърхностните и дълбоките АРА, като последните са с по-сложна диагностика и лечение. ИРА са най-често срещаните дълбоки аноректални абсцеси, като тяхната диагноза обикновено се поставя трудно, поради нетипичната еволюция и липсата на клинични симптоми в началото на заболяването. Болестта започва нехарактерно и най-често с прояви на засягане на общото състояние, като отпадналост, неразположение, главоболие и безсъние. Оплакванията при ИРА зависят от продължителността на заболяването и своевременността на хоспитализацията, като първите симптоми са атипични, което често води до забавяне на лечението. Поради наличните диагностичните трудности болните са лекувани дори за грип, колит, простатит, възпалени хемороиди и др /8/. Клиничната симптоматика при ИРА протича при голяма част от пациентите еднотипно, с превалиране на общите възпалителни признаци от неясно фебрилно състояние, изпотяване и обща слабост. В първите дни на заболяването много характерна е липсата на болка, като тя е неясна или тъпа и не се наблюдава зачервяване с подутина в аноректалната област. Локалните белези на възпалението първоначално отсъстват в първите 2-4 дни, като едва със сформирането на гнойния инфилтрат са налице пулсираща перианална болка, поява на подутина, зачервяване и повишена

локална температура. Основно значение за диагнозата има палпаторното изследване и най-вече ректалното туширане при оформянето на гнойното огнище. Диагнозата в по-голямата част от случаите се поставя със закъснение, като един от най-ранните симптоми е наличието на плътен и болезнен инфилтрат при туширане. Поради това при ИРА се установява подчертана тенденция към късни срокове на хоспитализация. В първите 3 дни след началото на болестта са постъпили 8 болни (10,4%), до 5 ден - 11 болни (14,3%), до 7 ден - 46 болни (59,7%) и до 9 ден – 12 болни (15,6%). Прави впечатление, че 2/3 от ранно хоспитализираните болни до 5 ден са с данни за рецидивни АРА. Перириректална болка се установи при 69 болни (89,6%) , а чрез външно перианално и дигитално ректално изследване абсцесът беше идентифициран при 73 болни (94,8%). При късно диагностицираните ИРА много типичен клиничен и патогномоничен симптом е наблюдаването на ретенцията на урина, което е установено при 11 болни (14,29%). Клиничната симптоматика се характеризира с голямо разнообразие от подостро, бързо и до фулминантно протичане на гнойно-възпалителните промени. С първичен исшиоректален
абсцес са оперирани 56 пациента /72,7%/, а с рецидивен ИРА – 21 болни /27,3%/ /9,10/. Оперативната намеса при ИРА е в пряка зависимост от локализацията на гнойника, неговата разпространеност, разположението спрямо сфинктерния апарат и продължителността на заболяването. При тях за предпочитане е извършването на полулунен разрез, водещ до добро ревизиране и дрениране, като от съществено значение е разграждането на наличните гнойни кухини, с премахване на наличните девитализирани и некротични тъкани. При напредналите форми на заболяването особенно при по-възрастни болни с придружаващи заболявания е налице различна по степен проява на интоксикация /11/. В тези случай особенно с клинични данни за анаеробен ИРА или разпространен флегмонозен гноен процес много важни за хиругичната тактика са извършването на двуетапни и повторни оперативни намеси до пълното и радикално премахване на гнойно-некротичните участъци /12,13/. Много важно при данни за интоксикация с поддържане на фебрилитет, левкоцитоза, CRP завишени стойности, тахикардия и други възпалителни прояви е извършването на неотложна повторна оперативна намеса. В следоперативния период поради данни за септично състояние и персистиращи локални промени реоперация беше извършена при 9 пациента (11,68%). Извърши се хирургичен дебридман с ревизия и редрениране при 5 пациента до 48 час и при 4 пациента до 72 час. Един болен беше опериран два пъти, при който имаше гнойна инфекция със септично състояние, изискващо реинцизия, ревизия и дренаж. При други 5 пациента се постави еластична лигатура поради продължаваща гнойна секреция от персистиращ вътрешен отвор на гнойника в правото черво. От съществено значение е точния времеви избор за повторна оперативна намеса в случай при продьлжаването на общата и локална възпалителна симптоматика. Хирургичното лечение при тези случай изисква широко отваряне на гнойника, пълно премахване на некротичните тъкани, щателно дигитално ревизиране на гнойните кухини, като при наличие на дифузно-флегмонозни изменения е необходимо извършването на 2 или 3 реинцизии на декливни места. От извършените оперативни намеси - инцизия, ревизия, парциална фистулотомия с криптектомия и инцизия, ревизия с лигатура считаме за най-радикални, като те са извършени при 50 болни /65%/ /1,2/. Стихване на възпалителния процес е установен при всички тези пациенти следоперативно и след 2-3 пристягания на лигатурата за постепенно сфинктерно сциране. Винаги е необходимо изясняване на топографията и разпространеността на възпалителния процес, преценка на местоположението на гнойния ход спрямо сфинктерния апарат и при възможност поставяне на лигатура през вътрешния отвор на абсцеса в ректума /14/. Най-честите технически пропуски при оперативното лечене на ИРА се дължат на неквалифицирана намеса и недооценка на локалните възпалителни промени водещи до рецидивиране на оплакванията поради недостатъчни

по размер и брои инцизии, неефикасна дигитална ревизия и наличие на непремахнати гнойно-некротични структури. Във всички случаи при ИРА със септично състояние се провежда комплексна реанимационна терапия, включваща широкоспектърна антибиотикотерапия заедно с Efloran при отчитане резултатите от микробиологичния анализ. В постоперативния период при ИРА са установени усложнения при 4 болни с кръвотечение от инцизиите, като при всички е извършена тампонираща превръзка с ефект. При други 11 пациенти с установена ретенция на урината и се наложи временно поставяне на ПУК. Средният болничен престой на болните е 6,43 дни ± 2,42 дни. Нямаме болни с летален изход.

Заключение: Диагностичните трудности при ИРА и склонността към нетипично протичане на заболяването често водят до забавено хирургично лечение, което може да доведе до повторни оперативни намеси. Основни принципи на лечебната тактика при тях е извършването на широки инцизии, щателна дигитална ревизия на гнойната кухина, пълно премахване на наличните некрози и рационално дрениране. Оптималната хирургична тактика при ИРА изисква едноетапна радикална операция включваща широко отваряне на

гнойника, щателна дигитална ревизия с премахване на гнойно-некротичните участъци и по възможност поставяне на лигатура през вътрешния отвор на абсцеса. Обобщавайки нашият опит препоръчваме инцизия, ревизия и дренаж с едновременна парциална фистулотомия с криптектомия и/или ревизия на абсцесната кухина с поставянето на еластична гумена лигатура за постепенно сциране на сфинктерния апарат. Следоперативният период се провежда при постоянен контрол на локалното състояние при болния, като при септично състояние своевременно се извършва в пълен обем нова ревизия и оперативна корекция нерядко изискваща редрениране. Неизвършването първоначално на цялостна некректомия и рационално дрениране водят до рецидивиране на оплакванията и необходимостта от повторна операция. Лечението на исшиоректалните абсцеси е желателно да се извършва в специализирани колопроктологични болнични структури или от хирурзи с добър опит в областта на проктологията.

Книгопис:

1. Hogan AM, Mannion M, Ryan RS, Khan W, Waldron R, Barry K. Beware the ischiorectal abscess. Int J Surg Case Rep., 2013, 4, 3, 299-301.
2. Cox SW, Senagore AJ, Luchtefeld MA, Mazier WP. Outcome after incision and drainage with fistulotomy for ischiorectal abscess. Am Surg., 1997, 63(8), p.686-689.
3. Plaikner M, Loizides A, Peer S, Aigner F, Pecival D, Zbar A, Kremser C, Gruber H. Transperineal ultrasonography as a complementary diagnostic tool in identifying acute perianal sepsis. Tech Coloproctol., 2014, 18(2), p.165-171.
4. Lopez-Negre JL, Vallverdú H, Urgellés J, Estalella L, Parés D. Three-dimensional anal ultrasound appearance of an ischiorectal abscess. Surg Infect. 2013, 14, 2, 234-5.
5. Maruyama R, Noguchi T, Takano M, Takagi K, Morita N, Kikuchi R, Uchida Y. Usefulness of magnetic resonance imaging for diagnosing deep anorectal abscesses. Dis Colon Rectum. 2000, 43(10 Suppl), S2-5.
6. Kurihara H, Kanai T, Ishikawa T, Ozawa K, Kanatake Y, Kanai S, Hashiguchi Y. A new concept for the surgical anatomy of posterior deep complex fistulas: the posterior deep space and the septum of the ischiorectal fossa. Dis Colon Rectum. 2006, 49(10 Suppl), S37-44.
7. Engel AF, Eijsbouts Q. Horseshoe ischiorectal abscess originating from dorsal intersphincteric cryptoglandular abscess. J Am Coll Surg. 2001, 192(5), 664.
8. Arora A, Tyagi P, Kapoor S, Kirnake V, Ghuman SS, Sachdeva M, Sharma P, Kotecha HL, Kumar A. Ischiorectal abscess presenting as paralytic ileus. Trop Gastroenterol. 2013, 34(4), 267-8.

9.Brueseke TJ, Lane FL. Ischiorectal fossa abscess after pelvic floor injection of botulinum toxin. Am J Obstet Gynecol. 2012, 206(3), 7-8.
10.Karateke A, Akdemir Y, Kucukbas M, Sozen H, Cam C. Recurrent ischiorectal abscess secondary to transobturator tape erosion: an unusual chronic complication.. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 158(2), p 364-365.
11. Sahnan K, Askari A, Adegbola SO, Tozer PJ, Phillips RKS, Hart A, Faiz OD. Natural history of anorectal sepsis. Br J Surg. 2017, 104(13), p.1857-1865.
12. Gauperaa T, Sundsfjord A, Andersen BM. Necrotising fasciitis and ischiorectal abscess. Eur J Surg. 1995, 161(3), 211-2.
13. Mshelbwala PM, Sabiu L, Ameh EA. Necrotising fasciitis of the perineum complicating ischiorectal abscess in childhood. Ann Trop Paediatr. 2003, 23(3), 227-8.
14. Silva C, Parés D, Maiques Llácer J, Grande L. Horseshoe perianal abscess.Cir Esp. 2008, 84, 5, 279.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ТУБЕКУЛОЗЕН ПЕРИТОНИТ - ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Джевдет Чакъров[1], Димитър Хаджиев[1], Евгений Мошеков[2], Елена Хаджиева[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]

TUBERCULOUS PERITONITIS - DIAGNOSIS AND TREATMENT

Dzhevdet Chakarov[1], Dimitar Hadzhiev[1], Evgeniy Moshekov[2], Elena Hadzhieva[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: Diagnosis of tuberculous peritonitis is hampered by the lack of pathognomonic clinical symptoms in its support. The exact diagnosis is performed intraoperatively and after histological and microbiological verification of the disease.Materials and methods: Total of 5 patients, 3 males and 2 women with average age 43.7 were operated in the clinic for tuberculous peritonitis. Results and discussion: All of our patients were accepted in emergency manner with a diagnosis of ileus - 2, peritonitis - 2 and acute appendicitis - 1. The operations performed in patients with tuberculous peritonitis are as follows: laparotomy, debridement, biopsy in 5 patients, resection of the ileum in 1 patient, suture of the cecum in 1 patient and appendectomy in 1 patient. Conclusion: The preoperative diagnosis of tuberculous peritonitis is difficult and is always achieved intraoperatively with subsequent laboratory confirmation. Crucial for diagnosis is the peritoneal biopsy.**
Keywords: Tuberculosis, Peritonitis, Treatment

Въведение:Туберкулозният перитонит е рядка нозологична единица в развитите страни, която засяга всяка възраст, но предимно младите индивиди. Обикновено е резултат при дисеминация от друго налично първично огнище на ТВС, най-често в белите дробове. Засягането на перитонеума при туберкулозата заема шесто място по честота след специфичния лимфаденит, генито-уринарна, костно-ставна, милиарна и менингеална форми. Понастоящем се смята, че 1/3 от човечеството са носители на Mycobacterium tuberculosis /1/. Туберкулозата увеличава честотата на заболеваемост в развитите, както и в развиващите се страни поради влошаване на социално-икономическите условия, нарастване на бедността, неадекватна терапия на пациентите и резистентността към антитуберкулозните препарати /2/. През 1994 г. в Перу са открити мумии с инфекции от киселиноустойчиви бактерии на белите дробове и на мезентериалните лимфни възли,

находки, датиращи от 700 г. от н.е. /1, 2/. Туберкулозата е известна като „голямата имитаторка", тъй като наподобява много и разнообразни заболявания. По-голяма е честотата на заболелите в младата възраст, особено между 20 и 40-та година, с лек превес на женския пол /1, 3/. Диагностицирането на ТВС перитонит е затруднено поради липсата на патогномонични клинични симптоми в негова подкрепа. Точната диагноза се поставя интраоперативно и след хистологичното и микробиологично верифициране на заболяването /4, 5/. Засягането на перитонеума, мезентериалните лимфни възли или чревната стена може да възникне по няколко механизъма:

- Поглъщане на инфектиран материал
- Директно разпространение от съседни органи
- Хематогенна или лимфогенна дисеминация от друг първично засегнат орган.

Оралната мукоза е резистентна към M. Tuberculosis и трудно възниква туберкулозна инфекция в устната кухина. Поради своята киселиноустойчивост, бактерия преминава лесно през стомаха, достигайки тънкото черво, където чрез фагоцитите се разпространяват към лимфоидната тъкан, най-често в илеоцекалната област. Възникването на туберкулозния перитонит става чрез директно разпространение към червото и/или руптура на туберкулозно изменен мезентериален лимфен възел. Туберкулозният мезентериален лимфаденит е източник на множество други усложнения, като фистули, перитонит, засягане на Фалопиевите тръби и др. Мнозинството автори считат хематогенният механизъм на засягане на червата и перитонеума за основен /1, 6, 7/. Първоначално туберкулозният бацил се намира в субмукозата, където има изобилие на мифоидната тъкан. ТВС инвазията предизвиква възпалителен отговор с оток, лимфна хиперплазия, клетъчна инфилтрация и формиране на туберкули (фоликул на Köster) с гигантски клетки на Langhans. Последва некроза на първичните туберкули, с преминаване на бацилите в регионарните лимфни възли, които на свой ред се подлагат на казеозна некроза и калцификация. Последвалата фибропластична реакция се развива в субмукозата или субсерозата с възникване на хипертрофичната форма на чревна непроходимост. Патологоанатомично формите на интестинална ТВС са /1, 8/:

- Улцерозна вследствие на сливане и казеифициране на милиарните туберкули с некроза и разязвяване на чревната лигавица, макар и да е рядка перфорацията на тези язви.
- Хронична хиперпластична форма, която най-често засяга цекума и по-рядко илеума. Налице са туберкули с казеификация, грануломатозно възпаление със задебеляване на чревната стена.
- Патогномоничната лезия на перитонеума е засягането на серозата с милиарни туберкули, които представляват фини сиво - бели лезии.

Целта е да се анализират факторите за появата на туберкулозен перитонит, особеностите на клиничното протичане, диагностичните затруднения и хирургичната тактика.

Материали и методи:Извърши се ретроспективно проучване на 5 пациенти, оперирани в клиниката за туберкулозен перитонит, потвърдени хистологично през периода от 1998 до 2015 г. Изследвани бяха наличните епидемиологични, клинични, биохимични, бактериологични, образни, интраоперативни и хистологични данни. От 5 пациенти мъжете са 3, а жените 2 на средна възраст 43.7 г., като най-младият е на 17 год., а най-възрастният на 61 год. При 3 случая се установиха данни за активна белодробна туберкулоза или за прекарана в миналото такава. При другите 2 случая се касаеше за латентно протичащо до момента и новооткрито туберкулозно заболяване.

Извършените операции при пациенти с туберкулозен перитонит са както следва: лапаротомия, дебридман, биопсия при 5, резекция на илеума при 1, сутура на цекума при 1 и апендицектомия при 1.

Резултати и обсъждане:Всичките наши болни са приети по спешност с приемна диагноза: илеус (2), перитонит (2) и остър апендицит (1). Най - честият симптом е коремната болка, налична при всичките 5 пациенти. Тя се обяснява с различното по степен перитонеално дразнене, засягане на чревната инервация, последващо нарушение на моториката на

червата, притискане на нервните влакна от увеличени лимфни възли в мезото, наличните адхезии и възпалителни изменения на чревната стена. Други важни симптоми са загуба на телесно тегло (при 4 от болните), гадене (4), повръщане (3), диария (1), метеоризъм (4) и балониране на корема (3). При обективното изследване най-често се установи палпаторна болка и симптоми на перитонеално дразнене при всичките 5 болни. Друг основен симптом е наличието на асцит (ексудат) при 3 пациенти и палпируем коремен тумор при 2 болни. От параклиниката се установи анемия с Hb 79 - 112 (5 пациенти), левкопения (1), лимфоцитоза (3) и лимфопения (1). Рентгенологични данни за хидроаерични сенки има при 4 пациенти. Ехографските данни са с данни за асцит при 3, при 1 от тях със септиране и задебелявания на коремни структури (оментум, перитонеум и лимфни възли). Интраоперативната находка е при 3 болни за казеозна некроза на перитонеума, при 1 пациент са налице белезникави перитонеални туберкули и при 1 грануломатозно възпаление. При 2 болни се установи перфорация на черво - при 1 на илеум и 1 на цекум. Ексудатната течност при 2 пациенти беше положителна за ТВС микроорганизми. Диагнозата ТВС е поставена интраоперативно при 1 болен чрез гефрир с последващо потвърждение чрез траен препарат. При другите 4 пациенти диагнозата е поставена след получаване на трайния хистологичен резултат и другите изследвания. Възможно е възникване на допълнителни усложнения, като ендартериит, който причинява влошено кръвоснабдяване на чревната стена с некроза и улцерации (язвена форма на чревна ТВС). Цикатризацията на тези язви причинява стенотични поцеси на чревния лумен и задебеляване на чревната стена. Към интестинална ТВС спада също улцерозната форма, формирана вследствие на сливането с казеифицирането на милиарните туберкули водещи до некроза и разязвяване на чревната лигавица. Друг вид е асцитната (ексудативна) форма, установена при 3 наши болни. По литературни данни тя засяга 70.6% от пациентите (60% по нашия материал) /1, 3/. Интересен е симптомът на Thormayer, характерен за ТВС перитонит при минимално количество течност. Представлява появата на тимпаничен перкуторен тон в горен десен квардант, в контраст с притъплението в левия хемиабдомен, където е локализиран изливът. Обяснява се с ретрахиращото възпаление на мезентериума, което придръпва тънкочревните бримки нагоре и надясно. Друг перкуторен симптом е симптомът на „шахматната дъска”, изразяващ се в редуващи се зони на тимпанизъм и притъпление при фиброзните или смесени форми /1, 9, 10/. Асцитът е най-честата физикална находка (75% от случаите). В действителност това е ексудат, доказателство за което е превалирането на албумина и LDH в течността над стойностите им в серума. Такава ситуация обаче не е специфична и се получава също при карциноматоза на перитонеума. Могат да се позитивират фалшиво някои туморни маркери (напр. Ca 125). Поради това, при негово позитивиране, освен търсенето на овариален тумор, е задължително изследването за микроорганизми като Mycobacterium или Actinomyces spp. и биопсия за търсене на грануломи. Най-често усложненията на ТВС перитонит са чревна непроходимост, междучревни фистули, чревна перфорация и чревен кръвоизлив. Винаги при солитарна перфорация на “Ulcus simplex” трябва да се мисли за ТВС /11/. В подкрепа на диагнозата са данните за хипоалбуминемия (в 70% от случаите), Ht < 0.35, положително оцветяване по Ziel Nielsen, Mantoux PPD (в 51 % от случаите), тест Elisa за детекция на антитела IgG за ТВС бацил (специфичност 84,6%), тест за верижна полимеразна реакция за диференциация от болестта на Krohn, релативна тромбоцитоза, рентгенография на гръден кош с находка в над 80 % на белодробна ТВС, директна микроскопия от храчки, асцитна течност или фекалии /12/. КАТ и ехография долавят относително неспецифични находки. Фиброколоноскопия с биопсия е много полезна, но рядко е приложима в условията на спешни хирургични усложнения при ТВС перитонит. Лапаротомията е показана по спешност и е безусловно необходима с диагностична и лечебна цел /1,9,10,13,14/. Леталитетът е 1 пациент - болна на 61 години с тежка милиарна белодробна туберкулоза и обострена ХОББ.

Заключение: Предоперативната диагноза на ТВС перитонит е трудна и винаги се постига интраоперативно с последващо лабораторно потвърждаване. Решаваща за диагнозата е

перитонеалната биопсия. При спешни висцерални усложнения пациентите трябва да бъдат третирани оперативно, както във всички други подобни случаи. Изборът на оперативната методика е максимално щадящ, като чревни резекции трябва да се извършват предимно при усложнени случаи. Резекционните методи трябва да се прилагат само за усложнения като перфорация, хеморагия или при стенотичен процес, неподходящ за чревна пластика. Медикаментозната терапия е задължителна в следоперативния период с антитуберкулозните медикаменти.

Книгопис:

1. Huamán-López N. Tuberculosis intestinal y peritoneal. Rev. Soc. Peru. Med. Interna, v.15 n.1, Lima, 2002.
2. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. N Eng J Med. 2002; 347: 1860-1866.
3. Golpe Gómez R, Cifrián Martínez JM, Fernández Rozas SM, Fernández Infante B, Martín Martínez B, Alonso Martín MA. Características de los pacientes fallecidos por Tuberculosis. An Med Interna, Madrid, 1999; 16: 65-68.
4. Demir K, Okten A, Kaymakoglu S, Dincer D, Besisik F, Cevikbas U, Ozdil S, Bostas G, Mungan Z, Cakaloglu Y. Tuberculous peritonitis--reports of 26 cases, detailing diagnostic and therapeutic problems. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13(5):581-5.
5. García S. I., Pérez De O. C., Gilsanz C. F. Estudio epidemiológico de la tuberculosis en unhospital de tercer nivel en el año 2001. Anales de Medicina Interna., 2005, 22: 5; pp 222-226.
6. Valdivia M. Tuberculosis digestiva. Rev Gastroent Perú., 1996; Supl (l): S40-S43.
7. Lingenfleser T, Zak J, Marks IN, Steyn E, Halkett J, Price SK. Abdominal tuberculosis. Still a potentially letal disease. Rev Gastroent, 1993; 88: 744-50.
8. Brant C. Q.; Silva Jr. M. R. ; Macedo E. P. ; Vasconcelos Cl. ; Tamaki N. ; Ferraz M. L. G. Valor da determinação da adenosina deaminase (ADA) no diagnóstico da ascite tuberculosa. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, 1995, vol.37 no.5.
9. Puerto A. J.L , García-Martos P. , J. A. Girón J . A. Peritonitis tuberculosa en una paciente geriátrica. Rev. méd. Chile, 2002 v.130 n.8, 85-8.
10. Landetta GJ, Álvarez y Pérez V, Alcalá MF, Rodea H, Fernández HE, Gutiérrez-Vega R. Vólvulo de sigmoides asociado a tuberculosis peritoneal. Revista Médica Del Hospital General de México, 1999, Vol. 62, Núm. 1, p. 54 – 59.
11. Okamoto K, Hatakeyama S. Tuberculous Peritonitis. N Engl J Med., 2018, 20;379(12).
12. Shi XC, Zhang LF, Zhang YQ, Liu XQ, Fei GJ. Clinical and Laboratory Diagnosis of Intestinal Tuberculosis. Chin Med J (Engl), 2016, 5;129(11):1330-3.
13. Burke KA, Patel A, Jayaratnam A, Thiruppathy K, Snooks SJ. Diagnosing abdominal tuberculosis in the acute abdomen. Int J Surg, 2014;12(5):494-9.
14. Barberot-de Laubrière C, Chinellato-Joly S, Le Goudeveze S. Abdominal tuberculosis. J Visc Surg. 2012, 149(4), 280-281.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНИ МЕТОДИ ЗА СКРИНИНГ ЗА ВАРИЦИ НА ХРАНОПРОВОДА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА

Катя Дойкова
Отделение по образна диагностика, УМБАЛ Каспела, Пловдив
Катедра по образна диагностика, Медицински университет Пловдив

MINIMAL INVASIVE DIAGNOSTIC METHODS FOR SCREENING ESOPHAGEAL VARICES IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Katya Doykova
Department of Imaging Diagnostics, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Department of Imaging Diagnostics, Medical University Plovdiv

Abstract
Eashophageall varices are one of the basic complications in liver cirrhosis. Esophagogastroduodenoscopy is a „gold standart“ for the diagnostic esophageal varices.
Many noninvasive methods have been studied for screening of esophageal varices and the newest guidelines Baveno VI suggest that the endoscopy is not needed in patients with liver stiffness <20 kPa and thrombocytes > 150 000/µL. Literature data was scanned for minimally invasive methods for screening of varices. Four modalities are analyzed – computer tomography, contrast enhanced ultrasonography, capsule endoscopy and laboratory tests. Accuracy of each method wand its advantages I disadvantages was analysed in comparison with the endoscopy. Existing data, sustaining guideline of Baveno VI, but still lack large prospective studies, and taking into account low specificity for the combination between liver stiffness and platelet count. Computer tomography shows high diagnostic accuracy and could be part of the evaluation of patients with cirrhosis, including varicose screening.
Key words: esophageal varices, computer tomography, contrast enhanced ultrasonography

Резюме
Вариците на хранопровода са едно от основните усложнения на чернодробната цироза. Езофагогастродуоденоскопията е златният стандарт за откриване на езофагеални варици. Изследвани са редица не толкова инвазивни методи за скрининг на варици като най-новите указания на Baveno VI предполагат, че ендоскопията не е необходима при пациенти с плътност на черния дроб <20 kPa и тромбоцити > 150 000/µL. Беше извършен преглед на литературата по отношение на минимално инвазивни методи за скрининг на езофагеални варици. Разгледани са компютърна томография, контрастно-усилена ехография, капсулна ендоскопия и лабораторни изследвания. Анализирани са точността на всеки метод, както и

неговите предимства и недостатъци в сравнение с ендоскопията. Съществуват данни, които подкрепят насоките на Baveno VI, но все още липсват големи перспективни проучвания като се отчита ниска специфичност за комбинацията от плътност на черния дроб и брой на тромбоцитите. Компютърната томография показва висока диагностична точност и може да бъде част от диагностичната оценка на пациенти с цироза в бъдеще, включително и в скрининга за варици.

Въведение

Езофагеалните варици са порто-системни колатерали, развили се при циротици с портална хипертония. Всяка година, определен брой пациентите с цироза (3-12%) развиват варици на хранопровода, а при 8-12% от пациентите е установено прогресиране от малки към големи варици. Спонтанна регресия на малки езофагеални варици може да се наблюдава основно след алкохолна абстиненция при алкохолна цироза.

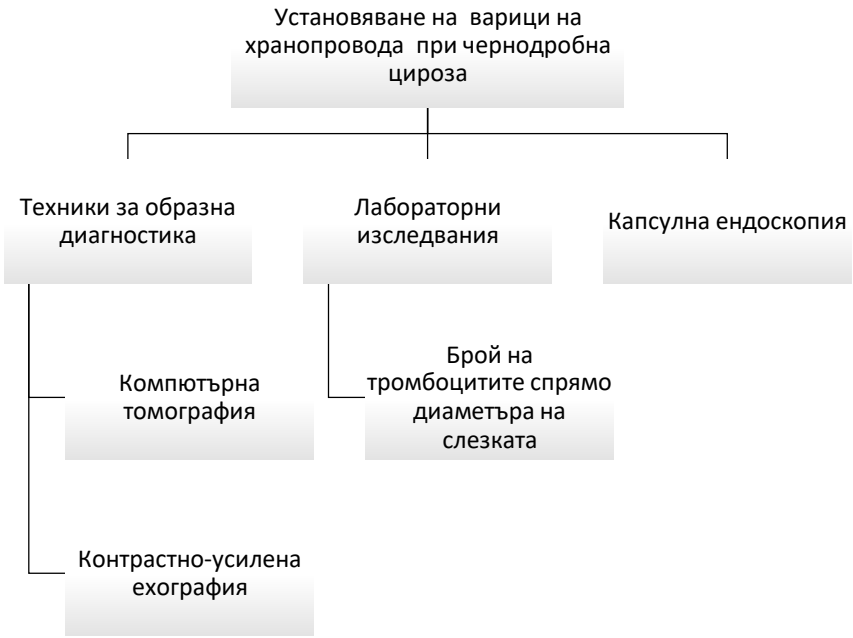
При кървене от варици в период от 6 седмици се наблюдава процент на смъртност от 11,1-40%. Появата на червени петна, размера на вариците и тежестта на цирозата се считат за най-важните предиктори на кървене от вариците. Лечението с β-блокери може да намали вероятността от кървене с 50% при пациенти със средни и големи варици. Понастоящем метод на избор за определяне на наличието и оценяването на размера на вариците е езофагогастродуоденоскопията (EGD). Недостатъците на EGD включват усложненията, свързани с ендоскопията, най-вече необходимостта от интравенозна седация и относително високите разходи. Тези недостатъци са довели до проучване на нови методи за откриване на варици. Предложени са няколко минимални или неинвазивни методи като алтернатива на EGD за скрининг на езофагеални варици. Актуализираните насоки на Baveno VI [3] препоръчват EGD скрининга да се избягва при пациенти с компенсирано напреднало хронично чернодробно заболяване (cACLD) с плътност на черния дроб <20 kPa и брой на тромбоцитите> 150 000/μL [3].

Вече доказаните неинвазивни методи играят определена роля при откриването на клинично значима портална хипертония (CSPH) у пациенти с cACLD [3]. При пациенти с вирусна cACLD, неинвазивните методи са достатъчни, за да се потвърди CSPH, определяйки групата пациенти, при които има риск от ендоскопски критерии за портална хипертония. Плътността на черния дроб, измерена чрез транзиентна еластография (TE) и чрез ARFI може да се използва самостоятелно или в комбинация с броя на тромбоцитите и размера на слезката [3,4]. Колатералната циркулация, идентифицирана чрез образната диагностика, е достатъчна, за да се потвърди CSPH у пациенти с cACLD с различна етиология. Неинвазивните методи все още нямат добре установена роля в проследяването на пациенти с варици.

Компютърна томография (КТ)

КТ е метод за образна диагностика, широко използван при пациенти с цироза, който значително допринася за диагностицирането и лечението на усложненията при цироза, като хепатоцелуларен карцином (HCC). КТ позволява директно визуализиране на вариците на хранопровода след интравенозно прилагане на контрастно вещество за пълзящите съдове, които проминират в лумена на дисталния езофаг. КТ също изобразява портосистемни шънтове в корема, включително периезофагеални и перигастрични вени. Въпреки, че откриването на варици обикновено е еднозначно, може да се окаже предизвикателство за отграничаването на субмукозните от субсерозните езофагеални

варици. Това може да бъде причина за фалшиво-положителни и фалшиво-отрицателни резултати от КТ.



Фигура 1 Диагностични минимално инвазивни методи за откриване на варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза

КТ е сравнено с EGD в няколко проучвания. Два мета-анализа показват обща чувствителност и специфичност за откриване на езофагеални варици от приблизително 89,6% и 72,3% [7], съответно 87% и 80% [8]. Чувствителността за откриване на големи варици е висока във всички проучвания и общата чувствителност и специфичност за големи варици в мета-анализ от Deng *et al* е съответно 87% и 88% [8]. Положителната и отрицателната прогностична стойност за откриването на големи варици в същия мета-анализ е съответно 86% и 90%.

КТ може да бъде добра алтернатива за откриване на варици при циротици с HCC, които вече са подложени на локално лечение. Ефективността на лечението и наличието на рецидиви се оценяват чрез КТ при тези пациенти и Kim *et al* [5] показват високи нива на чувствителност и специфичност за откриване на езофагеални варици (съответно 91,9% и 92,2%) без изменение на КТ .

В мета-анализа от Tseng *et al* [7] се предполага, че КТ технологията може да бъде причина за вариабилността на публикуваните резултати. Независимо от това, ефикасността на стандартните КТ, правещи широки срезове и по специално за откриването на големи варици, е демонстрирана от две проучвания [9], без реконструкция с тънки срезове, която придава точност.

В единственото проучване, което директно сравнява КТ със съотношението на броя на тромбоцитите към диаметъра на слезката, се доказа, че КТ има по-висока чувствителност

и специфичност [6]. Този метод се понася по-добре от ендоскопията и по-лесно се приема от пациентите, дори и в проучвания, при които се инсуфлира въздух преди извършването на КТ. Освен това КТ може едновременно да се използва като скринингов метод за НСС и варици при пациенти с цироза. Основният недостатък на КТ е радиационната доза, въпреки че, предвид високата средна възраст на пациентите с цироза, ползите вероятно ще надвишат риска от карциногенеза, причинена от радиация. Цената на метода е по-висока в сравнение с други неинвазивни методи, но по-ниска в сравнение с ендоскопията. Освен това е необходима интравенозно инжектиране на контрастно вещество, което може да бъде противопоказано при пациенти с нарушена бъбречна функция или алергия към йод.

Контрастно- усилена ехография

В едно скорошно проучване контрастно усилената ехография е използвана като метод за откриване на варици [10]. Въпреки, че директната визуализация на езофагеални варици не е осъществима, измерените параметри дават висока чувствителност и специфичност (съответно 96,9% и 90,0%) при откриване на варици. Ултразвукът е свързан с ниски разходи и няма йонизираща радиация или йодиран контрастен агент, така че тези обещаващи резултати трябва да бъдат потвърдени чрез по-нататъшни изследвания [10].

Лабораторни изследвания

Широк спектър от лабораторни изследвания са оценени като предиктори за наличието на варици. Най-изследваният параметър е съотношението между броя на тромбоцитите и диаметъра на слезката [1]. Предимството на този параметър е фактът, че в повечето от проучванията е използвана постоянна гранична стойност, което позволява използването му в клиничната практика. Мета-анализ, включващ 20 проучвания и 3063 пациенти [10], показва обща чувствителност и специфичност съответно от 92% и 87% при праг от 909, с положителна прогнозна стойност от 86% и отрицателна прогнозна стойност от 90%. Тези резултати са валидирани в подгрупи пациенти с определна етиология на цироза, включително хепатит С [2] и шистозомиаза. Други проучвания обаче не успяват да възпроизведат горните окуражителни резултати.

Големината на слезката и на десния лоб на черния дроб, измерени чрез МРТ, също са предложени в комбинация с броя на тромбоцитите като скринингови методи за откриване на езофагеални варици, но ползата от такова сложно измерване е съмнителна в сравнение с измерване на диаметъра на слезката чрез ултразвук. Освен това броят на тромбоцитите може самостоятелно да предвиди наличието на големи варици, макар и не толкова точно, което би могло да бъде евтин и лесно достъпен метод за скрининг.

В сравнително изследване на няколко параметъра съотношението между броя на тромбоцитите и диаметъра на слезката, и диаметъра на PV, измерено чрез КТ, са най-точните предикторни фактори за наличието на големи варици при пациенти с цироза с хепатит С [11]. Различни комбинации на лабораторни резултати, демографски параметри и ултразвукови параметри, маркери на серумната чернодробна фиброза или дори фиброзни параметри от чернодробна биопсия, са показали, че корелират с наличието на езофагеални варици, но тези резултати не са потвърдени. Мета-анализ на различни неинвазивни лабораторни резултати показва умерена точност, особено при големи варици [11].

В заключение, въпреки че са установени корелации между няколко лабораторни параметъра и наличието на варици, никоя от тях не е достатъчно силна, за да позволи откриването на варици с един лабораторен тест. Както се споменава в раздела за чернодробната еластография по-горе, комбинацията от броя на тромбоцитите и измерванията на плътността на черния дроб се оказват ценен предиктор за наличието на

варици. Други лабораторни измервания се нуждаят от допълнително валидиране, особено в комбинация с плътността на черния дроб, и могат да доведат до още по-добри резултати в бъдеще.

Капсулна ендоскопия

Безжичната видео капсулна ендоскопия първоначално е проектирана като устройство за изобразяване на тънкото черво. Тя е одобрена от Американската администрация по храните и лекарствата през ноември 2004 г. като алтернативна техника за откриване на езофагеални варици [12]. Диагностичната обща чувствителност и специфичност в мета-анализ на 17 проучвания [12] са съответно 83% и 85%. Общата чувствителност и специфичност за класифициране на средно до големи варици са съответно 72% и 91%. Диагностичната точност на този метод, особено след като се вземат предвид високите разходи, е умерена и не е сравнима с класическата ендоскопия.

Използването на специални нишки, прикрепени към капсулата, които спомагат за контролирането на нейното движение, дават най-висока точност [13]. Чувствителността и специфичността в това проучване са съответно 96% и 100%. Тези резултати обаче не са потвърдени от друго проучване на капсулна ендоскопия с нишки, което показва чувствителност и специфичност съответно от 84% и 72% [14]. Независимо от това е доказано, че капсулната ендоскопия със специални нишки подобрява визуализирането на дисталния хранопровод, което потенциално може да окаже въздействие върху откриването на езофагеални варици. По-скорошно проучване, използващо капсулата PillCam при 62 пациенти [15] показва още по-незадоволителни резултати, с чувствителност и специфичност от 92% и 50% за откриване на варици и съответно 55% и 91% за откриване на големи варици. Капсулната ендоскопия не открива стомашни варици при всичките 13 пациенти в същото проучване [15]. Капсулната ендоскопия е предпочитана пред EGD от пациентите [15], въпреки че няколко пациенти в някои проучвания са изпитали затруднения при поглъщането й [13]. Капсулната ендоскопия може да играе роля в случаите на отказ от страна на пациента или на противопоказания за EGD и може също така да подобри ендоскопското проследяване, но точността на метода остава умерена въпреки напредъка в капсулната технология. Капсулната ендоскопия с нишки трябва да бъде оценена в бъдеще, тъй като тя притежава потенциал за постигане на по-висока диагностична точност.

Обсъждане

КТ е единственият метод за образна диагностика, който позволява задоволителна директна визуализация на езофагеалните варици. Въпреки, че точността при откриването на малки варици е недостатъчна, този метод е много точен при откриването на големи варици и може да бъде полезен при пациенти, които не желаят да се подложат на EGD. Броят на тромбоцитите и КТ може да спомогне за по-нататъшното повишаване на чувствителността и специфичността при откриване на варици. Необходими са повече изследвания в тази насока, като се има предвид, че КТ не е комбинирана с други изследвания досега. Способността на КТ да открива ранен стадий на HCC може да то превърне в ценен инструмент в бъдеще за наблюдение на определени групи пациенти с цироза. От съществено значение е да се подчертае диагностичният капацитет на КТ при откриване на варици. Рентгенолозите трябва да описват вариците на хранопровода при КТ изследване на пациенти с цироза, дори когато то е извършено по друг повод.

Капсулната ендоскопия, като се има предвид напредъка в технологията за образна диагностика, може да служи като алтернатива на пациентите, които отказват да се подложат

на гастродуоденоскопия. Все пак, това е скъп метод, относително инвазивен, а докладваната точност е незадоволителна.

Всеки един от изброените методи има своите недостатъци. Освен, че не са напълно неинвазиви, нито един от тях няма достатъчно високи чувствителност и специфичност и не може да замени гастроскопията при скрининг за езофагеални варици.

1.Doykov D. Актуални лабораторни маркери за чернодробна фиброза. Medpost N26/2017.

2.Doykov D. Noninvasive biomarkers for liver fibrosis, Scientific works of the Union of Scientists in BulgariaPlovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392.

3.de Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J Hepatol 2015;63:743-752

4.Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. Hepatology 2007;45:1290-1297

5.Kim H, Choi D, Gwak GY, et al. High-risk esophageal varices in patients treated with locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: evaluation with regular follow-up liver CT. Dig Dis Sci 2009;54:2247-2252

6.Karatzas A, Triantos C, Kalafateli M, et al. Multidetector computed tomography versus platelet/spleen diameter ratio as methods for the detection of gastroesophageal varices. Ann Gastroenterol 2016;29:71-78

7.Tseng YJ, Zeng XQ, Chen J, Li N, Xu PJ, Chen SY. Computed tomography in evaluating gastroesophageal varices in patients with portal hypertension: A meta-analysis. Dig Liver Dis 2016;48:695- 702

8.Deng H, Qi X, Guo X. Computed tomography for the diagnosis of varices in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Postgrad Med 2017;129:318-328

9.Yu NC, Margolis D, Hsu M, Raman SS, Lu DS. Detection and grading of esophageal varices on liver CT: comparison of standard and thin-section multiplanar reconstructions in diagnostic accuracy. AJR Am J Roentgenol 2011;197:643-649

10.Qiu L, Zhang X, Liu D, Qian L, Hu X. Contrast-enhanced ultrasonography diagnostic evaluation of esophageal varices in patients with cirrhosis. Ultrasound Q 2016;32:136-143

11.Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic accuracy of APRI, AAR, FIB4, FI, king, lok, forns, and FibroIndex scores in predicting the presence of esophageal varices in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1795

12.McCarty TR, Afinogenova Y, Njei B. Use of wireless capsule endoscopy for the diagnosis and grading of esophageal varices in patients with portal hypertension: a systematic review and metaanalysis. J Clin Gastroenterol 2017;51:174-182

13.Ramirez FC, Hakim S, Tharalson EM, Shaukat MS, Akins R. Feasibility and safety of string wireless capsule endoscopy in the diagnosis of esophageal varices. Am J Gastroenterology

14.Stipho S, Tharalson E, Hakim S, Akins R, Shaukat M, Ramirez FC. String capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with cirrhosis. J Interv Gastroenterol 2012;2:54-60

15.Krok KL, Wagennar RR, Kantsevoy SV, Thuluvath PJ. Esophageal capsule endoscopy is not the optimal technique to determine the need for primary prophylaxis in patients with cirrhosis. Arch Med Sci 2016;12:365-371

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

АКТУАЛНИ ОБРАЗНИ МЕТОДИ ЗА СТАДИРАНЕ НА ЧЕРНОДРОБНАТА ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕН ВИРУСЕН ХЕПАТИТ

Катя Дойкова
Катедра по образна диагностика, Медицински университет, Пловдив
Отделение по образна диагностика, УМБАЛ Каспела, Пловдив

CURRENT DIAGNOSTIC IMAGING MODALITIES FOR STAGING LIVER FIBROSIS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Katya Doykova
Department of Imaging Diagnostics, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Department of Imaging Diagnostics, Medical University Plovdiv

Abstract
Ultrasound elastography was introduced in clinical practice for decades. Its four modalities with liver application are investigated in many studies, but still none of the methods is recommended. Each of them has its advantages and disadvatages, but they all show very good sensitivity and specificity for differentiation of severe fibrosis. This article shows basic principles and differences between US elastography modalities.

Key words: ultrasound elastography, chronic viral hepatitis, liver fibrosis, imaging modalities

Резюме
Ултразвуковата еластография е въведена в клиничната практика от десетилетие. Нейните четири технологични варианта с чернодробно приложение са предмет на множество проучвания, но все още няма ясно препоръчан метод. Всеки от тях има своите предимства и недостатъци, но показват много добри чувствителност и специфичност за отграничаване на напреднала фиброза. Тази обзорна статия запознава с принципите и разликите в УЗ еластографията.

Въведение : Ултразвуковата еластография представлява нова техника, която генерира образи въз основа на плътността на тъканите, а не на анатомичните характеристики. Множество болестни състояния предизвикват изменения в плътността, които могат да бъдат откривани чрез еластография. Ултразвуковата еластография се използва за извършване на оценка на много органи. (1) В момента съществуват различни техники на еластография, като най-използваните в областта на чернодробната патология са

компресионна еластография (SE), вълнова еластография чрез използване на напречни вълни (SWE), акустичен лъчев импулс (ARFI) и транзиентна еластография (TE). (3). Огнищните маси в черния дроб могат да имат смесен външен вид при изобразяване с еластография, с голяма степен на припокриване при плътността на доброкачествени и злокачествени лезии, което прави идентифицирането на огнищни чернодробни маси проблематично чрез еластографски методи. Въпреки това дифузните чернодробни заболявания, като фиброза, могат да бъдат оценявани и наблюдавани чрез УЗ еластография. (6) Напречните вълни не се разпространяват в обикновен флуид. Началните изследвания предполагат, че изобразяването чрез напречни вълни може да се окаже полезно при идентифицирането на кистозни лезии като такива от серозно или муцинозно естество. Оценката на останалите коремни органи е ограничена. (4) Дифузното чернодробно заболяване представлява един от основните световни здравни проблеми. Вирусните хепатити са група от чернодробни заболявания, които се характеризират с възпаление на черния дроб и некроза на хепатоцити. Хепатитът може да бъде остър или хроничен, ако тези изменения продължават най-малко 6 месеца. Вирусите на хепатит С (HCV) и хепатит В (HBV) са водещите причини за хроничните чернодробни заболявания. Смята се, че 180 и 350 милиона души по света са инфектирани с HCV и HBV, съответно. Годишното ниво на смъртност се оценява на 500 000 до 700 000 и съответно 350 000 в резултат от свързани с HBV и HCV чернодробни заболявания. Съществуват множество лабораторни маркери за чернодробна фиброза (1), но тяхната чувствителност и специфичност са по-ниски от тези на ултразвуковата еластография (2).
При пациенти с HCV невъзможност за спонтанно елиминиране на инфекцията възниква при 50% до 90% от случаите, в зависимост от начина на предаване, наличието на симптоматичен хепатит и възрастта, при която настъпва заразяването. В западните страни чернодробните заболявания, които са причинени от HCV, са основен индикатор за необходимост от чернодробна трансплантация. (10)

Хроничното чернодробно увреждане води до чернодробна фиброза, която се характеризира с увеличение на извънклетъчния матричен материал, произвеждан от подобни на фибробластни клетки в чернодробния паренхим. В следствие от това, плътността на черния дроб се увеличава в сравнение с нормалната, а изкривяването на нормалната чернодробна архитектура може да предизвика портална хипертония. Фиброзата представлява особеност, която се свързва предимно с прогресията на хроничния хепатит. Развитието може да бъде в посока на чернодробна цироза, водеща до чернодробна недостатъчност, повишен риск от хепатоцелуларен карцином (HCC), и впоследствие – смърт. (11)

Хистологичният анализ на чернодробни биопсии се извършва посредством използването на системи за оценяване, които дават стойности за различни категории възпаление (степен) и фиброза (стадий). Съществуват няколко системи за оценка, като те всички категоризират сходни особености. При оценката на хроничния HCV хепатит, най-възпроизводимата система за оценка е системата Metavir. Съгласно системата за оценка Metavir, чернодробната фиброза се оценява полу-количествено и се стадира по 5-точкова скала от 0 до 4 (F0, отсъства; F1, увеличен фиброзен портален тракт; F2, перипортална или начална порто-портална септа, но интактна архитектура; F3, архитектурно изкривяване, но без очевидна цироза; и F4, цироза). Прогресирането на чернодробното заболяване отнема няколко десетилетия и се ускорява от наличието на допълнителни фактори като консумация на алкохол, захарен диабет, инфектиране в по-късна възраст, съпътстваща инфекция с HIV вирус, или инфекция с други вируси. В зависимост от присъствието на допълнителни фактори, между 10% и 40% от пациентите с хронична HCV инфекция развиват цироза. (9)

Прогнозата при хронично чернодробно заболяване зависи силно от степента на чернодробна фиброза със живото-застрашаващи усложнения, които могат да настъпят при пациенти с цироза. Смърт поради усложнения във връзка с цироза настъпва приблизително при 4% от пациентите годишно, докато HCC при тази група възниква при 1% до 5% годишно. Ето защо точната оценка на степента на чернодробна фиброза представлява съществен фактор при наблюдението, решенията за лечение и оценката на прогнозата.

Преди прилагането на терапия е препоръчително извършване на оценка на степента на чернодробно заболяване. Съгласно посоченото в указанията на EASL (Европейска асоциация за изследване на черния дроб) от 2017 г. за лечение на HCV инфекцията, лечението следва да започне своевременно при пациенти в напреднал стадий на фиброза (Резултат по Metavir F3), при циротична трансформация (F4) включително и с декомпенсирана цироза, да се разглежда сериозно като възможност при пациенти с умерена фиброза (F2) и да се отложи при пациенти с липсваща или леко изразена фиброза (F0-F1). Цирозната трансформация на черния дроб се свързва със структурни и биологични изменения, които са отговорни за увеличението на порталното налягане. Макар че чернодробната биопсия остава стандартен метод за поставяне на диагноза дифузно чернодробно заболяване, методът е инвазивен и е свързан с дискомфорт за пациента и, в редки случаи, сериозни усложнения, като се ограничава от значимата вариабилност на хистологичния резултат на различни изследователи и от грешки при самата манипулация. Един неинвазивен метод за определяне на чернодробна фиброза би довел до подобряване на скрининга за ранна фиброза, което би позволило лечение в стадий, който позволява по-добър изход. Освен това, така ще се даде възможност за наблюдение на ефекта от лечението посредством неинвазивен метод.

ПРИНЦИПИ НА ЕЛАСТОГРАФИЯ: Еластографията представлява нова техника за ултразвуково изследване, която е в състояние да осигури клинично полезна информация, която преди това не е била достъпна. Изследването на еластичността или еластография е вид образно изследване, който се основава на плътността на тъканите, а не на анатомичните им особености. Палпирането се използва при извършване на оценка за злокачественост в продължение на повече от хиляда години. Ултразвуковата еластография може да се счита за образния еквивалент на палпирането, като същата е в състояние да предостави количествена оценка на степента на плътност на лезия, която преди това се е преценявала единствено субективно чрез медицински преглед.

Има съществени разлики при двата основни вида еластография. При SE се създава изображение на базата на начина, по който тъканите реагират на сила на изместване, породена от външен източник или от пациента. Тази сила на изместване дава възможност за извършване на качествена оценка на лезията. При SWE се прилага специален силен нискочестотен акустичен лъчев импулс (ARFI) – импулс на натиск, който предизвиква разпространение на вълни, чиято скорост може да бъде измерена. Тъй като скоростта на разпространение на вълните през тъканите зависи от тяхната плътност, може да бъде получена количествена стойност на плътността. В други източници може да бъде намерена по-подробна информация за тези техники.

SE – КОМПРЕСИОННА ЕЛАСТОГРАФИЯ

SE определя относителната деформация или еластичност на тъканите в рамките на обзорното поле (FOV). (8). Колкото повече се деформира даден обект при прилагането на сила, толкова по-голяма е деформацията и по-мека е лезията. За да се определи

деформацията на тъкан или лезия е необходимо да се оцени начинът, по който лезията се деформира при прилагане на външна сила. Ако например една ядка се намира в купа с желе и желето бъде натиснато надолу, то се деформира, като с това показва висока степен на компресионна деформация, поради което се определя като меко. Ядката обаче не се деформира, показвайки ниска степен на компресионна деформация, поради което се определя като твърда.

SE се извършва с помощта на стандартно ултразвуково оборудване със специален софтуер, който оценява разликите в деформацията в тъканта между отделните кадри при прилагане на сила (натиск). Силата може да бъде в резултат от движение на пациента, като дишане, сърдечен ритъм, или външна компресия с ритмично движение, породено от ултразвуков преобразувател като източник на движение. Необходимата техника за получаване на оптимални изображения се различава при различните системи.

При SE, стойността на абсолютната компресионна величина не може да се изчисли, защото количеството натиск (сила) не може да бъде точно измерено. SE изображението в реално време се показва заедно със скала, която се основава на относителната компресия на тъканите в рамките на обзорното поле – FOV. Резултатите могат да бъдат изобразявани като нюансирано черно-бели или в различни цветове; предпочитанието често се определя от познаването на потребителя на принципите на еластография и от интерпретирането. При черно-белите изображения, меките тъкани се кодират в бяло, а твърдите в черно. (7) При SE се изобразява относителна скала и това изследване не следва да се бърка с вълново изобразяване, при което се получава абсолютна стойност на плътност и се кодира цветово на пикселна основа. Няколко фактора, които влияят върху еластограмата, са от значение при изпълнението на SE, в това число какви тъкани са включени в FOV, количество на предварителна компресия и движение на тъкани. В други източници може да бъде намерена по-подробна информация за тези фактори.

ЕЛАСТОГРАФИЯ ПОСРЕДСТВОМ ИЗПОЛЗВАНЕ НА ARFI ИМПУЛС

Прилагането на нискочестотен ултразвуков ARFI Импулс (импулс на натиск) може да се използва като източник на тъканно изместване. Тази техника е известна като ARFI. Този импулс на натиск генерира както аксиално изместване, така и напречни вълни. Когато се извършва измерване на аксиалното изместване, техниката е подобна на SE и се нарича Virtual Touch (виртуално докосване) изобразяване (VTI; Siemens Ultrasound). Съществуват няколко различия между SE и VTI. Една съществена разлика се състои в това, че силата на облъчване при ARFI изобразяването достига максимална стойност в центъра на фокуса, докато при SE компресията е по-равномерна латерално в образа въз основа на компресията от преобразувателя и количеството натиск, прилагано локално, и измененията в дълбочина. (12) Следователно, като полуколичествен метод не следва да се използва компресионен коефициент за VTI. Количествена стойност на плътност не може да бъде получена чрез VTI. Мощността на ARFI импулса се ограничава от указания относно въвежданата в тялото енергия и поради това може да бъде с ограничена дълбочина на проникване. По принцип ARFI импулсът на натиск се ограничава при пораждането на изместване, което е по-дълбоко от 8 см за приложение в абдоминалната област.

Ако ARFI импулсът на натиск се използва за генериране на тъканно изместване, не трябва да се прилага ръчно изместване. Сондата трябва да се държи здраво, а пациентът трябва да бъде помолен да задържи дишането и да остане неподвижен по време на процедурата.

SWE – ВЪЛНОВА ЕЛАСТОГРАФИЯ

Друга техника за определяне на еластичните свойства на дадена тъкан е SWE. При тази техника върху тъканта се прилага първоначален ARFI импулс (импулс на натиск), който поражда напречна вълна, която е перпендикулярна на ултразвуковия лъч. Тази техника наподобява пускането на камък (импулса на натиск) в езеро. Създадените вълни съответстват на напречните вълни. За изчисляване на скоростта на придвижване на генерираните вълни през тъканите се използват конвенционални техники за ултразвуково изследване в режим B. Тази техника е показана на Фиг. 1. Скоростта на напречната вълна е пропорционална на плътността. Плътността на една лезия може да бъде изобразена като скоростта на напречната вълна (Vs) (метри/сек [m/s]) през тъканта, или компресионната величина (kiloPascals [kPa]). При SWE се получава количествено измерване на плътността на тъканта или в точката, която представлява обект на интерес, или във FOV с пикселно цветово кодиране на Vs (2-измерно [2D]-SWE). В момента на разположение се намират три вълнови системи за абдоминално приложение. При ултразвуковата система Siemens ACUSON S2000, може да бъде направено измерване (количествено характеризиране на тъканта чрез Virtual Touch) в малка област на изследване (ROI). Получава се единично изображение с измерване на скоростта на вълната в избраната изобразена ROI. Подобна техника се предлага и чрез системи IU22 и EPIQ на Philips, наречена ElastPQ. При системата Aixplorer (SuperSonic Imagine), ефектът от импулса на натиск се увеличава чрез изпращане на серия последователни импулси, които са фокусирани в увеличаваща се дълбочина, по-бързо от скоростта на напречната вълна, така че се генерира фронт с вълнов конус. Постига се висока скорост на изобразяване посредством предаване на двуизмерна вълна, която покрива цялото FOV посредством еднократен импулс. Резултатът от това е, че скоростта на вълната може да бъде измерена и изобразена (m/s или kPa) под формата на количествено цветно изображение с наслагване при скорост от около 1 кадър в секунда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Ултразвуковата компресионна еластография е въведена от десетилетие. Чрез нея се дава допълнителна информация в сравнение с конвенционалната ехография при откриването на лезии или определянето на характера на маси в коремната област. Съществува обаче известно припокриване на стойностите на плътност на доброкачествените и злокачествените абдоминални лезии в сравнение с образувания на гърдата и простатата, което води до ограничаване на приложението на тази техника. Необходими са допълнителни изследвания за определяне на приложимостта на ултразвуковата еластография при оценката на маси в коремната област и по-специално на черния дроб. Проведените проучвания сочат, че еластографията може да бъде полезна при диференцирането на фиброзни от възпалителни стриктури при болестта на Крон. Оценката на чернодробната плътност посредством използване на ултразвукова еластография е подложена на обширно изследване и показва, че представлява точен неинвазивен метод на стадиране на чернодробна фиброза. Няколко техники, в това число TE и SWE, показват способност за стадиране на чернодробна фиброза и може да се използват за оценка при случаи на портална хипертония. Препоръките за използването на TE и SWE при пациенти с хронично чернодробно заболяване са публикувани от Европейската асоциация по изучаване на ултразвук в медицината и биологията (EFSUMB) през 2017г и се очаква, че с увеличаването на използването на ултразвуковата еластография броят на извършвани чернодробни биопсии за диагностициране и стадиране на чернодробна фиброза да бъде значително намален. Прилагането на еластография ще подобри възможността за наблюдение на ефективността на методите на лечение на хронични чернодробни заболявания.

Библиография:

1.Doykov D. Актуални лабораторни маркери за чернодробна фиброза. Сп. Медпост, бр.26/2017

2.Doykov D. Неинвазивни биомаркери за чернодробна фиброза, Научни трудове на Съюза на учените в България-Пловдив, Серия Г, ISSN 2534-9392

3.Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: basic principles and technology. Ultraschall Med 2013;34(2):169–84

4.Barr RG. Sonographic breast elastography: a primer. J Ultrasound Med 2012;31(5):773–83

5.Barr RG. US elastography: applications in tumors In: Luna A, Vilanova JC, Rossi SE, et al, editors. Functional imaging in oncology. New York: Springer Heidelberg; 2014. p. 459–86

6.Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: clinical applications. Ultraschall Med 2013;34(3):238–53

7.Doykov D, Andonov V. Evaluation of liver fibrosis index calculated by strain Elastography for the assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. Journal of Scientific Research and Studies Vol.4(11), pp 340-344, November 2017

8.Doykov D. Real-time Elastography for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic liver diseases. International Journal of Pharmaceutican and Medical Research vol.5, issue 5, October 2017

9.European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. 2015

10.Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. J Hepatol 2008;49(4):625–33

11.World Health Organization. Viral hepatitis. Report from the Secretariat. Sixty-third World Health Assembly. 2010

12.Yu H,Wilson SR. Differentiation of benign from malignant liver masses with Acoustic Radiation Force Impulse technique. Ultrasound Q 2011;27(4):217–23

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

КЛИНИЧНИ ПРИЛОЖЕНИЯ НА УЛТРАЗВУКОВАТА ЕЛАСТОГРАФИЯ НА СЛЕЗКА - ОБЩ ПРЕГЛЕД

Катя Дойкова
Отделение по образна диагностика УМБАЛ Каспела ,
Катедра по Образна диагностика, Медицински университет Пловдив

CLINICAL APPLICATION OF ULTRASOUND ELASTOGRAPHY OF SPLEEN – REVIEW

Katya Doykova
Department of Imaging Diagnostics, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Department of Imaging Diagnostics, Medical University Plovdiv

Abstract
In the last years significant technical progress has taken place in ultrasound elastography. The quantitative methods have been replaces by qualitative such as transient elastography, acoustic radiation force impulse and shear wave elastography. Due to the fact that spleen is located superficially, it is possible to measure its stiffness by ultrasound elastography. In the last few years, there are a lot of studies how spleen stiffness changes in chronical viral hepatitis B and chronical viral hepatitis C and their complications – liver fibrosis, portal hypertension and esophageal varices. In this artile will be shown the role of the current ultrasound elastography methods, including recent achievements in evaluation of spleen stiffness, and its clinical utility. Spleen stiffness coresponds with liver fibrosis and is useable in the evaluation of liver fibrosis according to METAVIR score system. In patients with hepatitis B or hepatitis C, spleen stiffness increases, even when liver stiffness remains normal. This is also important for the diagnoctic of complications like portal hypertantion and predicting esophageal varices.
Moreover, in patients with biliary atresia after Kasai portoenterostomy (hepatoportoanterostomiq), US elastography of spleen could be useable selecting people for liver transplantation or to be heplful for the best strategy for portal vein reconstruction before liver transplantation. In patients with myelofibrosis, spleen stiffness correlates with bone marrow fibrosis and it could be useful for treatment response. US elastograpfy of spleen could be used in monitoring of function of transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

Key words: spleen, ultrasound elastography, liver fibrosis, portal hypertension, esophageal varices.

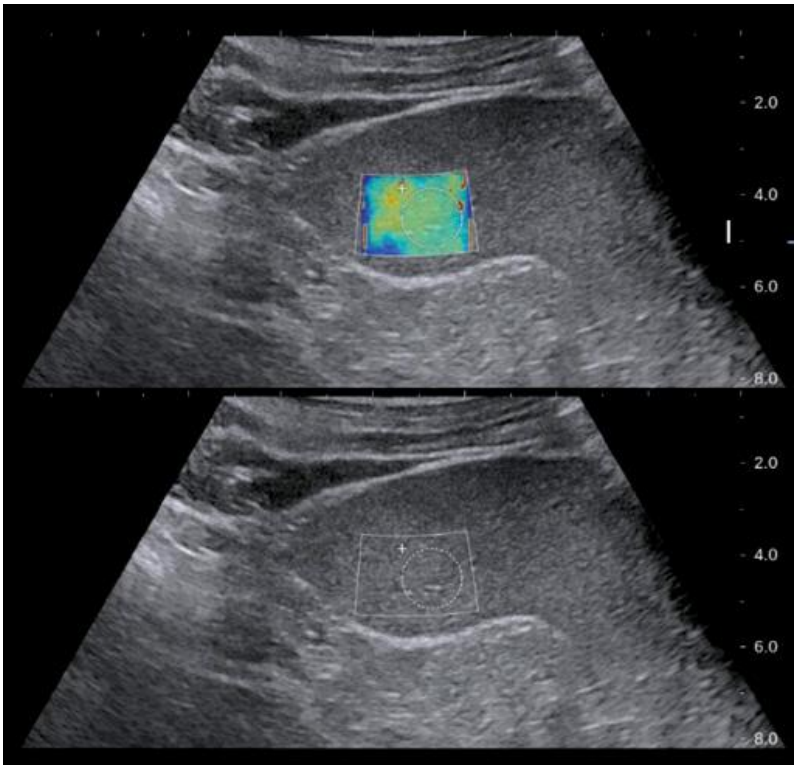
Резюме
През последните няколко години се наблюдава значителен технически напредък в ултразвуковата еластография. Качествените методи са заменени с количествени такива, каквито са транзиентната еластография, акустичен лъчев импулс (ARFI) и вълнова еластография чрез използване на напречни вълни (SWE). Поради факта, че слезката е разположена повърхностно, е възможно да се получи точно измерване на нейната плътност чрез ултразвуковата еластография (УЗЕ). В последните няколко години усилено се проучва промяната плътността на слезката при хроничните вирусни хепатити В и С и усложненията им- чернодробната фиброза, портална хипертония, варици на хранопровода. В тази статия ще се разгледа ролята на настоящите методи за ултразвукова еластография, включително последните постижения в оценката на плътността на слезката, както и тяхната клиничната полза. Плътността на слезката корелира с чернодробната фиброза и е полезна при определянето на нивото на фиброза в хистологичната системата за оценяване *METAVIR*. При пациенти с хепатит В или хепатит С, плътността на слезката се увеличава, дори когато плътността на черния дроб остава непроменена. Това е полезно и при диагностицирането на усложненията като портална хипертония или при предсказване наличието на езофагеални варици. Освен това при пациенти, страдащи от билиарна атрезия след портоентеростомия на *Kasai (хепатопортоентеростомия)*, УЗ еластография на слезката може да бъде полезна при избора на пациенти за чернодробна трансплантация, както и при избора на най-добрата стратегия за реконструкция на порталната вена преди чернодробна трансплантация. При миелофиброза, плътността на слезката корелира с костно-мозъчна фиброза и може да се използва за оценка на реакцията към лечението. УЗ еластографията на слезката е полезна и при мониторинга на функцията на трансюгуларен интрахепатален портосистемен шънт.

История
Слезката е най-големият лимфен орган в човешкото тяло. Функциите на слезката са свързани с образуването, съхранението и разграждането на кръвните клетки, както и с образуването и съхранението на фактор VIII на кръвосъсирването. Лимфоцитите в лимфните фоликули участват в биосинтезата на антитела. Пулпата е отговорна за образуването на лимфоцити, разграждането на тромбоцити и на стари червени кръвни клетки, както и за задържането и освобождаването на гранулоцити.

Аномалиите във функцията на слезката, спленомегалията и хиперспленизъмът обикновено са резултат от системни заболявания. Нарушенията могат да бъдат предизвикани от инфекциозни заболявания, хемолитична анемия, миелопролиферативни и лимфопролиферативни заболявания, остра левкемия или автоимунни заболявания. Вена лиеналис е директно свързана с вена порте. Вследствие на това заболяванията, които влияят на кръвния поток в порталната вена, могат също да повлияят и на слезката. Изследванията за плътност на слезката могат да бъдат полезни в диагностичния процес на чернодробната фиброза, порталната хипертония и езофагеалните варици.

Еластографията е относително нов неинвазивен диагностичен метод, който позволява оценка на плътността на тъканта. Тя се основава на предположението, че патологично променената тъкан е по-твърда от здравата. Проучвания върху чернодробната фиброза, мускулно-скелетната система, както и млечната жлеза, простатата, тестисите и щитовидните възли потвърждават това предположение [(4)]. Образните изследвания, включително черно-бяла ехография, компютърна томография и ядрено-магнитен резонанс, са неинвазивни, обективни и възпроизводими. От посочените техники, УЗЕ е широко възприета при диагностицирането на чернодробни заболявания поради нейното удобство и ниска цена [(1)]. Ултразвуковата еластография се разделя на качествена и количествена. Измерванията могат да се извършват и с трансдюсер, държан неподвижно, благодарение на физиологичните движения на вътрешните органи, които генерират изображения на

напрежение. Техническият прогрес е довел до подобряването на този метод, както и до формирането на методи за количествена еластография, като например: транзиентна еластография (*FibroScan*), акустичен лъчев импулс (ARFI) и), вълнова еластография чрез използване на напречни вълни (SWE), (Фигура 1).



Фиг. 1 Оглед с еластография със срязваща вълна при здрав пациент. Област с хомогенна твърдост е избрана за зона за изследване.

Оценката на плътността на слезката е от интерес през последните няколко години. Тъй като е известно, че методите за динамична еластография дават надеждни резултати, те често са били използвани, за да се оцени как се променя плътността на слезката при различните заболявания.

Еластография на слезка при здрави пациенти

Изследването на слезката чрез УЗЕ изисква определяне на нормални стойности при здрави индивиди. Извършени са различни проучвания за оценка на средната стойност на плътността на слезката и на стандартите за нейното изследване. Измерванията се правят на пациент в легнало положение при максимално отклоняване на лявата ръка нагоре и с поставяне трансдюсера в лявото интеркостално пространство. При възрастни повишена плътност на слезката се потвърждава след дълбоки вдишвания . За да се сведе до минимум респираторното движение, обикновено пациентите се инструктират да задържат дъха си. Това позволява да се получи стабилна хомогенна еластограма с пълно изпълване, както пространствено, така и времево. При деца, които не могат да контролират дишането, измерванията се извършват по време на спокойно дишане и не се променят чрез дишане или други движения[3]. Измерванията могат да се правят с помощта на линеарен или конвексен

трансдюсер. Няма значителна разлика в средните стойности, получени при използване на двата вида, но при използване конвексния трансдюсер[3] се наблюдава по-висока променливост. Освен това се е доказало, че измерванията с ARFI УЗЕ са осъществими за твърди коремни органи при деца, чрез използване на високо или нискочестотни трансдюсери [11].

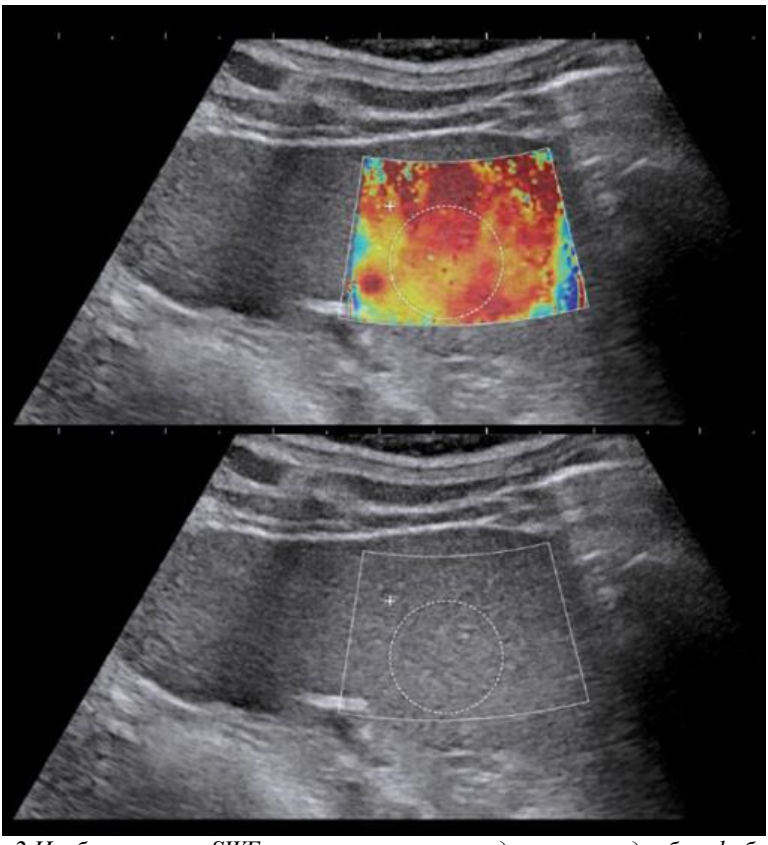
Слезката е органът с най-висока плътност, измерен чрез ARFI в коремните органи при възрастни. Според *Pawluś et al.* средната стойност на плътност е 16,6 ± 2,5 kPa: при мъжете (N = 25) тя е 17,3 ± 2,7 kPa, а при жените (N = 34) 16,1 ± 2,2 kPa. *Leung et al.* са получили подобни стойности: 17,3 ± 2,6 kPa[4, 11]. Средната скорост, получена от ARFI, за слезката при възрастни е равна на 2,46 ± 0,35 м/с[4]. Не е установена зависимост между пола и еластичността на слезката, въпреки че има изследвания, които предполагат, че полът може да повлияе на скоростта на пропагация на вълната при ARFI [3-6, 11-15]. Авторите също така са оценили зависимостта на размерите на далака и неговата плътност, като липсва връзка между двете[13-14]. Няма връзка между плътността на слезката и възрастта при възрастни. При деца обаче същвествува корелация между възрастта на и плътността. [3-6, 11-15]. Наблюдава се зависимост между плътността на слезката след прием на храна, като същата се повишава и пациентите могат да бъдат класифицирани погрешно с по-високи стадии на фиброза, ако се оценят в рамките на по-малко от три часа период на гладуване.

Плътност на слезката при чернодробна фиброза

Едно от приложенията на еластографията на слезката е за оценка на чернодробната фиброза и определянето на нейния *METAVIR* резултат. Както е известно, слезката е един от екстрахепаталните резервоари на вирусите на хепатит С и извънчернодробните зони за репликация на вируса на хепатит В.
Изследванията показват, че плътността на слезката корелира с прогресирането на чернодробната фиброза[4, 13]. Колкото по-напреднала е чернодробната фиброза, толкова по-плътна е слезката(Таблица 1, Фигура 2) [4,12-13]. Зависимостта е по-силна при значителна чернодробна фиброза (*METAVIR* ≥2). Трябва да се отбележи фактът, че плътността на слезката се увеличава при пациенти, заразени с вирусите на хепатит В или С, дори когато плътността на черния дроб остава непроменена[12].

Автор	**Твърдост на далака в kPa**				
	F0	**F1**	**F2**	**F3**	**F4**
Leung et al.	17.3 ± 2.6	19.4	19.8	20.6	22
Rewisha et al.	19.41 ± 3.63	25.56 ± 5.36		46.19 ± 16.29	
Giunta et al.	-	-	36	-	46
Grgurevic et al.	-	23	24		35

***Таблица 1**: METAVIR резултат за чернодробна фиброза, базирана на еластография на слезка*



Фиг.2 Изображение с SWE при пациент с напреднала чернодробна фиброза. Област с повишена твърдост е избрана за зона за изследване.

Корелация между порталната хипертония, езофагеалните варици и плътността на далака

Цирозата е последният стадий на чернодробна фиброза, като тя може да бъде предизвикана от много фактори: чернодробна вирусна инфекция, хронична алкохолна злоупотреба, автоимунен хепатит, вродени и придобити метаболитни заболявания, хронични заболявания на жлъчните пътища, придружени от холестаза, хронично лечение с определени лекарства (напр. метотрексат, амиодарон, изониазид). Порталната хипертония и езофагеалните варици са последици от напреднала чернодробна цироза. Порталната вена е пряко свързана с вена лиеналис и поради това нарушенията в кръвообращението на вена порте води до нарушения на вена лиеналис. Предимството на УЗЕ на слезката пред тази на черния дроб се дължи на факта, че слезката не се повлиява от първичното чернодробно заболяване, водещо до порталната хипертония. Това предполага, че плътността на слезката може да бъде по-точен параметър за откриване на усложненията - портална хипертония и езофагеални варици - в сравнение с плътността на черния дроб. Важно е при всички пациенти с чернодробна цироза, да се извършва скрининг за езофагеални варици, като единственият утвърден метод за това е езофагогастроскопията. Нейната инвазивност е свързана възникването на множество усложнения, като най-голямото е рискът от кървене. Както са доказали няколко проучвания, плътността на слезката корелира с наличието на портална хипертония[8-14], но това остава недостатъчно прецизен метод. Въпреки това, резултатите от проучването показват, че еластографията на слезката може да се използва, за да се предположи

наличието на клинично значима портална хипертония[8-14]. Стойностите, получени при пациенти с клинично значима портална хипертония, са между 35,6 – 75 kPa[8-14].

Мета-анализ, извършен от *Ma et al.* доказва, че еластографията на слезката може да бъде приложима при идентифициране на пациенти с езофагеални варици. Съществуват доказателства за нейното предимство пред чернодробната еластография [27]. Проучване, направено от *Park et al.* установява ,че УЗЕ на слезката за скрининг на езофагеални варици, зависи от етиологията на цирозата. Според това проучване, УЗЕ не е надежден предиктор за езофагеални варици, предизвикани от алкохолна цироза[33]. Според наличните проучвания УЗЕ на слезката не може да се използва за стадиране степента на езофагеални варици[27, 33].

УЗЕ на слезката се използва и за диагностициране и оценка на други медицински състояния. Степента на плътност на слезката корелира с диаметъра на вена порте, порталната хипертония и чернодробната дисфункция при пациенти, които страдат от билиарна атрезия след портоентеростомия на *Kasai*[14]. Според *Uchida et al.*, еластографията на слезката при тези пациенти може да се използва като неинвазивен метод за оценка на тежестта на порталната хипертония и чернодробната дисфункция и може да бъде полезна при подбора на пациенти, подходящи за чернодробна трансплантация, както и за определяне оперативния план за реконструкция на порталната вена преди чернодробната трансплантация[14].

Пациентите, страдащи от миелофиброза, могат да бъдат разграничени от здрави индивиди чрез *FibroScan* и SWE еластография на слезката. Тези измервания обаче имат малка диагностична способност да различават пациентите с миелофиброза и чернодробна цироза. Други автори предполагат, че транзиентната еластография на слезката е подходящ метод при оценката на фиброзата на костния мозък при пациентите с първична миелофиброза и може да се използва като средство за мониторинг на терапевтичния отговор[7].
Друг пример за ползвата от УЗЕ на слезката е мониторинг на функцията на извършен трансюгуларен интрахепатален портосистемен шънт(TIPS). SWE на слезката показва спленопорталната венозна скорост при количественото наблюдение на функцията на шънта или при определянето на дисфункцията му.

Можем да заключим, че ултразвуковите еластографски техники на слезката са полезни при различните групи нарушения. Проучванията и публикациите по този въпрос все още са малко и това я прави интересна област за нови изследвания.

Заключение
Въпреки че ултразвуковата еластография на слезката не се прилага широко, тя се оказва клинично полезна. Първо, тя може да се използва за оценка на неинвазивна чернодробна фиброза. Както показват проучванията, плътността на слезката се променя по-рано от плътността на черния дроб при пациенти с хроничен вирусен хепатит, без да е налична значителна чернодробна фиброза. На второ място, тя корелира с промените в кръвния поток в порталната вена, което помага при откриването усложненията от чернодробната фиброза - порталната хипертония и варици на хранопровода. Няколко проучвания показват и значимостта на УЗЕ на слезката като допълнителен неинвазивен инструмент за лечение на жлъчна атрезия и миелофиброза (диагноза, оценка на фиброзата на костния мозък и оценка на отговора на лечението).

1. Doykov D., Andonov Vl. Ultrasound elastography for evaluation liver fibrosis, Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, 2534-9392/ 2017

2. Calvaruso V, Bronte F, Conte E, Simone F, Craxì A, Di Marco V: Modified spleen stiffness measurement by transient elastography is associated with presence of large oesophageal varices in patients with compensated hepatitis C virus cirrhosis. J Viral Hepat 2013; 20:867–874.
3. Cañas T, Fontanilla T, Miralles M, Maciá A, Malalana A, Román E: Normal values of spleen stiffness in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI): Comparison between two ultrasound transducers. Pediatr Radiol 2015; 45: 1316–1322.
4. Gallotti A, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R: Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) technique in ultrasound with Virtual Touch tissue quantification of the upper abdomen. Radiol Med 2010; 115: 889–897.
5. Leung VY, Shen J, Wong VW, Abrigo J, Wong GL, Chim AM et al.: Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: Comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. Radiology 2013; 269: 910–918.
6. Lee MJ, Kim MJ, Han KH, Yoon CS: Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging. Eur J Radiol 2013; 82: e290-e294.
7. Iurlo A, Cattaneo D, Giunta M, Gianelli U, Consonni D, Fraquelli M et al.: Transient elastography spleen stiffness measurements in primary myelofibrosis patients: A pilot study in a single centre. Br J Haematol 2015; 170: 890–892.
8. Jansen C, Bogs C, Verlinden W, Thiele M, Möller P, Görtzen J et al.: Shear-wave elastography of the liver and spleen identifies clinically significant portal hypertension: A prospective multicentre study. Liver Int 2017; 37: 396–405.
9. Ma X, Wang L, Wu H, Feng Y, Han X, Bu H et al.: Spleen stiffness is superior to liver stiffness for predicting esophageal varices in chronic liver disease: A meta-analysis. PLoS ONE 2016; 11: e0165786.
10. Park J, Kwon H, Cho J, Oh J, Lee S, Han S et al.: Is the spleen stiffness value acquired using acoustic radiation force impulse (ARFI) technology predictive of the presence of esophageal varices in patients with cirrhosis of various etiologies? Med Ultrason 2016; 18: 11–17.
11. Pawluś A, Inglot MS, Szymańska K, Kaczorowski K, Markiewicz BD, Kaczorowska A et al.: Shear wave elastography of the spleen: evaluation of spleen stiffness in healthy volunteers. Abdom Radiol (NY)2016; 41: 2169–2174.
12. Pawluś A, Inglot M, Chabowski M, Szymańska K, Inglot M, Patyk M et al.: Shear wave elastography (SWE) of the spleen in patients with hepatitis B and C but without significant liver fibrosis. Br J Radiol 2016; 89: 20160423.
13. Trovato FM, Atzori S, Musumeci G, Tooley V, Marcinkowski H, Crossey MM et al.: Liver and spleen transient elastography and Acoustic Radiation Force Impulse Measurements. Performance and comparison of measurements in the same area concurrently assessed for liver fibrosis by biopsy. Adv Med Sci 2015; 60: 300–306.
14. Uchida H, Sakamoto S, Kobayashi M, Shigeta T, Matsunami M, Sasaki K et al.: The degree of spleen stiffness measured on acoustic radiation force impulse elastography predicts the severity of portal hypertension in patients with biliary atresia after portoenterostomy. J Pediatr Surg 2015; 50: 559–564.
15. Arda K, Ciledag N, Aktas E, Aribas BK, Köse K: Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography. AJR Am J Roentgenol 2011; 197: 532–536.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

РЕЗУЛТАТИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО С MINI-PERC НА БЪБРЕЧНИ КОНКРЕМЕНТИ С РАЗЛИЧНИ РАЗМЕРИ И ЛОКАЛИЗАЦИИ (СРАВНИТЕЛНА ОЦЕНКА)

М. Дойков, С. Вълканов, И. Вълканов, И. Дечев,
Клиника по урология, УМБАЛ“Каспела“ Пловдив
Катедра по урология и обща медицина, МУ–Пловдив

RESULTS OF MINI-PERC TREATMENT OF RENAL STONES WITH DIFFERENT SIZES AND LOCATIONS (COMPARATIVE ASSESMENT)

M. Doykov, S.Valkanov, I. Valkanov, I. Dechev
Urology clinic, University Hospital Kaspela – Plovdiv
Department of urology and general medicine,
Medical University of Plovdiv

Abstract:
Introduction: The minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy (Mini-perc) was originally described as an alternative percutaneous approach for the treatment of renal stones in children. Recently it is becoming increasingly popular and is used to overcome the healing gap between conventional PNL and other minimally invasive methods, such as SWL or fURS. Mini-perc is a preferred choice of treatment for kidney stones localised in the lower calices and such with larger sizes, including complex stones (>20mm).
Purpose: This study aims to compare effectiveness and safety in the use of Mini-perc in the treatment of kidney stones in lower calices and the renal pelvis.
Materials and methods: A retrospective mono-centric study of 63 patients treated by Mini-perc combined with Holmium- YAG laser for single calculi in the kidney collecting system was carried out during the period May 2017 - December 2017. The mean patients age was 50.8±14.5 years. 27 of them had single stone in the renal pelvis and 36 – in lower calices. We have done comparative assessment of the preoperative data of those two groups, the effectiveness and safety of the procedure.
Results: The mean size of the kidney stones was higher in the group 1(2.8±2.1cm) than in the group 2(1.4±0.3 cm) There was no significant difference between the mean age of the patients and between the density of the stones compared in both groups .The operative time in group 1 was longer (57± 39 min. vs 38±22 min.). According to the Clavien-Dindo classification, there was a difference in the common morbidity of the two groups - they were more often in the group 1 (25.8%) vs group 2 (5.5%). The final success rate for the first group was 74.7 %, while for the second group the rate was 94.4% after the first procedure. The average hospital stay after procedure was 63.8±32.1 hours (group 1) vs 22.4±18.2 hours (group 2).
Conclusion: The group of patients with lower calices localization treated with Mini-perc, compared with the group with renal pelvis stones has significantly better peri-and post-operative

parameters, shorter duration of intervention, shorter hospitalization; significantly less common complications and last but not least, better clinical efficiency (SFR 94.4%).
Key words: Mini-perc, renal stones, lower calices, renal pelvis, HoLmium YAG laser, percutaneous nephrostomy.

Резюме:
Увод: Минималноинвазивната перкутанна нефролитолапаксия първоначално е описана като алтернативен перкутанен подход за лечението на бъбречни конкременти при деца. В момента не съществува точно определена дефиниция на мини-PNL. Тя придобива нарастваща популярност и се използва за преодоляване на лечебната празнина между конвенционалната PNL и други минималноинвазивни методи, като ЕЛПК или флексибилна уретерореноскопия(интраренална ретроградна хирургия).
Цел: Настоящото проучване има за цел да се сравнят резултати и евентуални усложнения при използването на мини-PNL , при лечение на бъбречни конкременти с различни размери и локализации.
Резултати: Проведено е ретроспективно моноцентрично проучване на 63 пациенти в периода - май 2017 до декември 2017 лекувани с мини-PNL по повод конкременти в бъбречната колекторна система. На всички пациенти бе извършена минимално инвазивна перкутанна нефролитолапаксия(инструментариум < 20 Fr). Средната възраст на пациентите беше – 50.8(±14.5) години. Критерий за ефективността на лечението бе пълната елиминация на фрагментите или наличието на такива до 5мм. Енергийният източник за дезинтеграция беше HoLmium – YAG лазер. При 9 от пациентите (14.28%) установихме остатъчни фрагменти (с големина до 5мм) пръснати в бъбречните чашки. При 54 (85.72%) имаше пълно отстраняване от фрагментите. При всички пациенти след Mini-PNL бе поставен нефростомен катетър за 24-36 часа.
Обсъждане:Получените резултати от използването на минималноинвазивна перкутанна нефролитолапаксия при лечението на бъбречна литиаза преценихме като добри по отношение на ефективността на този метод. Мини-PNL е предпочитан избор на лечение на бъбречни конкременти разположени в долни чашки и с по-големи размери, включително и комплексни камъни (>20мм)

Ключови думи: Минималноинвазивната перкутанна нефролитолапаксия(мини-PNL), HoLmium YAG лазер, бъбречна литиаза, перкутанна нефростомия, долна група чашки, бъбречно легенче

Въведение:
За лечението на камъни в долни чашки съвременните насоки препоръчват минимално инвазивни методи – ЕЛПК или флексибилна уретерореноскопия като опции, въпреки че няма предпочитан начин на лечение(Turk, 2015). От края на 1970-те години PNL играе съществена роля при лечението на нефролитиазата. Въпреки това усложения като кръвоизлив и необходимост от кръвопреливане са пречка тя да бъде предпочитан избор на лечение(Stoller, 1994). Освен това PNL изисква по-сериозно обезболяване и може да доведе до по-продължителна хоспитализация. От друга страна лечението с ЕЛПК на долночашкови конкременти води до значително затруднена елиминация на фрагментите и висок процент на рестове(Banchev, 1990).През 1998г. Jackman S.V. и сътр. първи извършват мини-PNL при възрастни пациенти(използвайки значително по-малки шафтове и инструменти). В настоящето проучване си поставихме за цел да сравним резултатите от лечението с мини-PNL на бъбречни конктементи с локализации в долни чашки от една страна и легенче от друга с приблизително еднакви размери. Критерий за сравнение са: степен на отстраняване; продължителност на лечението; степен на кръвозагуба; постоперативен фебрилитет(обострен пиелонефрит); интраоперативни усложнения(лезии на бъбречният паренхим или кухинната система).

Материал и метод:
Проведе се рестроспективно проучване на 63 пациенти, лекувани с мини-PNL, със средно големи конкременти в клиниката по урология при УМБАЛ „Каспела“, Пловдив, България за периода май 2017- декември 2017.

Извършен бе епидемиологичен, документален и статистически анализ, включващ демографията на пациентите - възраст, пол, индекс на телесна маса(BMI), размер на конкремента, латералност и оперативни параметри(оперативно и флуороскопско време), резултатите(степен на отстраняване, честота на усложненията и време на хоспитализация), всички от лист история на заболяване и оперативните протоколи.

Диагностичните методи включваха предоперативна ехография и КАТ(нативен и с контраст), ПКК, биохимични параметри, коагулационен статус и микробиологични изследвания на урината.

Терапевтичните методи включваха консервативно антибиотично лечение и периоперативна антибиотична профилактика, независимо от резултата на микробиологичното изследване.

Оперативните методи включваха висока епидурална анестезия(T8-T9) с епидурален катетър и поставяне на уретерален катетър 6 Fr, който се фиксира към 16 Fr уретрален катетър в пикочния мехур. Легенчевите кухини се визуализираха с контрастна материя, инстилирана през уретералния катетър, в легнало положение по корем. Достъпът до бъбрека се осъществяваше с помощта на 18G игла за перкутанен достъп под комбиниран (ехографски и рентгенов) контрол. С помощта на твърд нитинолов водач се поставяха дилататори до 16Fr и накрая Amplatz шафт с размер 18Fr . През шафта се проникваше с нефроскоп 12Fr. След оглед на легенчевите кухини и визиуализирането на конкремента се реализираше литотрипсията с HoLmium-YAG лазер(calculase II 20W, Karl Storz, Germany). Иригацията се осъществяваше с физиологичен разтвор с хидростатично налчгане от 60см. Елиминирането на останалите фрагменти се осъществяваше с 3Fr нитинолова кошница(Urotech, Germany) или 5Fr граспер(Karl Storz, Germany) . След завършване на интервенцията на всички пациенти се поставяше нефростомна тръба за 24-36 часа.

Резултати:
Разпределението по пол показа общо 36 мъже и 27 жени със средна възраст в група I - 52.1(±14,2), а в група II - 47.9(±15.1)/Табл. № 1/.

Таблица № 1. Демографски показатели

Показатели	Група I	Група II
Брой пациенти	27	36
Мъже	15	21
Жени	12	15
Години	52.1(±14,2)	47.9(±15.1)
BMI(кг/м^2)	29.1(±3,9)	27.7(±4.1)
Размери на камъка(мм)	28(±21)	14.1(±3.5)
Ляв бъбрек	11	15
Десен бъбрек	16	21

От общо 63 пациенти, третирани с мини-PNL, при 27 от тях конкрементите бяха локализирани в бъбречното легенче(I група), а при 36 – в долни чашки (II група).

При 27 от лекуваните(група I), конкрементите бяха локализирани в бъбречното легенче, а при 36 – в долна група чашки (група II). При трима от тях се установи наличие на сигнификантана уринарна инфекция. При двама от тях се изолира E. Coli, а при един –

E.faecalis. Контролните микробиологични изследвания на тези пациенти показаха уроинфекция в несигнификантни стойности предизвикани от същите причинители.

Средните стойности на времето на интервенцията при пациентите с конкременти в бъбречното легенче(група I) и тези в долна група чашки (група II) са съответно 57 мин. (±39) и 38 мин. (±22). /Таблица № 2/.

Таблица 2. Интра – и постоперативни резултати

Показатели	Група I – 27 болни	Група II – 36 болни
Времетраене на интервенцията в минути	57(±39)	38(±22)
Време на Röscopia	6.4(±4.2)	2.9(±2.9)
Време на хоспитализация след манипулацията(h)	63.8(±32.1)	22.4(±18.2)
Спад на Hb(в единици)	6.7(±1.2)	2.9(±0.98)
Усложнения(Бр) %	6(25.8%)	5(13.8%)
Clavien (Iст.)	0	3
Clavien (IIст.)	2	1
Clavien (IIIАст.)	4	1
Stone-free status(%)	20(74,7%)	34(94.4%)
Остатъчни к(бр) %	7(25.8%)	2(5.5%)

Средното флуороскопско време беше значително по-дълго при болните от първата група. В следоперативния период спадът на хемоглобин бе чувствително по-висок при пациентите с конкременти в бъбречното легенче (6.7 единици спрямо 2.9 единици), а средното време за хоспитализация след манипулацията в групата с долночашкови конкременти е по-кратко. Според класификацията на Clavien-Dindo се установи значима разлика в усложненията при пациентите съответно в двете групи. Двама от пациентите от първа група имаха нужда от допълнително антибиотично лечение заради уринарна инфекция(Clavien – клас 2). Окончателните нива на успех при първата група бяха 74,7 процента, докато при втора група – 94,4 процента, при първото месечно проследяване. Рестовете при групата с легенчеви конкременти бяха в 25,8 процента от случаите, докато тези – с долночашкова локализация бяха 5.5 процента.

Обсъждане: Макар ЕЛПК да се препоръчва за лечение на бъбречни конкременти с размери до 2 см нейното предимство спрямо перкутанна нефролитолапаксия остава спорно. Описаната през 1976 година техника за ПНЛ е била използвана за лечение на големи бъбречни камъни, самостоятелно или в комбинация с ЕЛПК. Европейската асоциация по урология (EAU) отправя препоръки при бъбречни конкременти по-големи от 2 см – комбинация ПНЛ + ЕЛПК , а при конкременти с размери > 1,5 см – монотерапия с перкутанна нефролитолапаксия, поради ограничената ефективност на ЕЛПК.

В нашето изследване, установихме, че един от определящите фактори за успешно лечение чрез мини-PNL на конкременти в бъбречните кухини е тяхната локализация. Групата пациенти с долночашкови конкременти са с чувствително по-добри пери-, интра- и следоперативни показатели: по-късо времетраене на интервенцията, по-кратко флуороскопско време, по-краткотрайна хоспитализация, значимо по-малко усложниения и не на последно място по-добра успеваемост(Stone-free около 94%).

Основните трудности от лечението на конкременти с легенчева локализация(група I), считаме че се дължат на попадането на големи фрафменти от дезинтегрирания камък в бъбречните чашки, което налагаше разбиване на тези конкременти и допълнителен оглед на

колекторната система. От друга страна литотрипсията на камъни в долна група чашки(група II) се реализара на място(кухина), където фрагментите не могат да мигрират. В проучването установихме, че Индексът на телесна маса(ИТМ) не оказва никакво влиание върху ефективността на метода, но води до значителна разлика в продължителността на операцията..

ПНЛ е най-ефективна при третиране на едрокалибрени калкули, отчитайки ефективност и ефикасност. /4,5,6/ .

Мини-ПНЛ е ефективна и безопасна методика за едрокалибрени калкули съпроводена с малко усложнения, приемливо оперативно време и добри резултати/7,8,9/. Тя може да се усвои от уролози, без подкрепа от експерти и може да се упражнява безопасно за пациента/10/. След дълъг период на доминиране на ESWL като водещ метод за лечението на уролитиаза, той намалява за сметка на зачестилите URS and PCNL/11/.

Бъдещи приоритети са оптимизация на техническите аспекти и централизиране на уролозите профилирани в минимално инвазивна хирургия/12/.

Заключение:

Прилагането на Мини-ПНЛ изисква преоценка на взаимозависимостта между характеристиката на бъбречната литиаза и избор на най-добрата тактиак за лечение – оптимален достъп до бъбречните кухини(в зависимост от локализацията на камъка) и избор на вида лазерна техника – разпрашаване или фрагментация.

Подобренията в лазерната технология от една страна и използването на по-малки инструменти от друга, водят до високата клинична ефективност на този метод. Мини-ПНЛ е най-съвременният метод за лечение на уролитиаза, който може да се приложи с успех при над 90% от болните.

Библиография :

1. Banchev A., Dissertation, Chances and efficiency of SWL for KSD treatment, Sofia, 1990г., 103-110

2. Turk C., Knoll T., Petrik A., et al. Guidelines on urolithiasis, Amsterdam, Netherlands: European Association of Urology; 2015, 1-71

3. Stoller ML., Wolf J.S. Jr., St Lezin M.A.; Estimated blood loss and transfusion rates associated with percutaneous nephrolithotomy. J. Urol. 1994; 152: 1977-1981

4. Lee SW, Chaiyakunapruk N, Chong HY, Liong ML.Comparative effectiveness and safety of various treatment procedures for lower pole renalcalculi: a systematic review and network meta-analysis. BJU Int. 2015 Aug;116(2):252-64. doi: 10.1111/bju.12983.

5. Donaldson JF, Lardas M, Scrimgeour D, Stewart F, MacLennan S, Lam TB, McClinton S. Systematic review and meta-analysis of the clinical effectiveness of shock wave lithotripsy, retrograde intrarenal surgery, and percutaneous nephrolithotomy for lower-pole renal stones. Eur Urol. 2015 Apr;67(4):612-6.

6. Zhang W, Zhou T, Wu T & alt. Retrograde Intrarenal Surgery Versus Percutaneous Nephrolithotomy Versus Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Treatment of Lower Pole Renal Stones: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Endourol. 2015 Jul;29(7):745-59

7. Abdelhafez MF, Bedke J, Amend B, & alt.
Minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy (PCNL) as an effective and safe procedure for large renal stones. BJU Int. 2012 Dec;110(11 Pt C):E1022-6

8. Nicklas AP, Schilling D, Bader MJ, Herrmann TR, Nagele U. Training and Research in Urological Surgery and Technology (T.R.U.S.T.)-Group.The vacuum cleaner effect in minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy. World J Urol. 2015 Nov;33(11):1847-53.

9. Abdelhafez MF, Amend B, Bedke J, & alt Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy: a comparative study of the management of small and large renal stones. Urology. 2013 Feb;81(2):241-5

10. Schilling D, Gakis G, Walcher U. & alt..The learning curve
in minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy: a 1-year retrospective evaluation of a novice and an expert. World J Urol. 2011 Dec;29(6):749-53.
11. Klein J, Netsch C, Sievert KD,. Extracorporeal shock wave lithotripsy Urologe A. 2018 Apr;57(4):463-473.
12. Weltings S, Roshani H, Leenarts J, Pelger R. Considerations in minimally invasive surgery for renal and ureteric calculi: a bicenter quality control study. Curr Urol. 2013 Feb;7(3):122-6

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ОЦЕНКА НА УЛТРАЗВУКОВАТА pSW ЕЛАСТОГРАФИЯ ЗА ДИАГНОСТИКА НА ПАНКРЕАСНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Божидар Христов
Катедра по пропедевтика на вътрешните болести,
Медицински университет Пловдив, Клиника по гастроентерология,
Университетска болница Каспела
Владимир Андонов
Втора катедра по вътрешни болести,
Медицински университет Пловдив, Клиника по гастроентерология,
Университетска болница Каспела

EVALUATION OF ULTRASOUND BASED POINT SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY (pSWE) FOR DIAGNOSIS OF PANCREATIC DISEASES

Bozhidar Hristov
Department of Propedeutics of Internal Diseases,
Medical University of Plovidv, Gastroenterology Clinic,
University Hospital Kaspela
Vladimir Andonov
Second Department of Internal Diseases, Medical University of Plovdiv,
Gastroenterology Clinic, University Hospital Kaspela

Abstract: Introduction A variety of imaging techniques exists for the diagnosis of pancreatic disorders. None of the broadly accepted diagnostic methods, uses elasticity as an indicator for tissue damage. A well-known fact is that pathological changes influence tissue stiffness and elasticity. **Aim** To prospectively assess the accuracy of abdominal US elastography, in the form of point shear wave elastography (pSWE), in characterizing and differentiating between benign and malignant pancreatic diseases. To establish a cut-off value for the diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. To evaluate the influence of certain independent variables on the obtained results. **Patients** Fifty patients, from among the patient who visited the Department of Gastroenterology in University hospital Kaspela, between December 2017 and August 2018, for diagnosis and/or treatment of pancreatic disorders. **Materials and Methods** Based on the clinical symptomatic criteria, diagnostic imaging and histological findings, patients were divided into chronic pancreatitis (CP) and pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA) group. The ultrasound based pSWE imaging technique was applied and the shear wave speed (SWS) was measured. Five valid measurements were performed in each region of interest (ROI). The depth of ROI was recorded as well. **Design** Prospective single-center study. **Results** The mean SWS values, established through pSWE, were 1.71m/s and 3.09m/s for the chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma, respectively. With a cut-off value of 2.08m/s we calculated sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and

accuracy (Ac) of pSWE for differentiating between CP and PDA of 83.33%, 84.62%, 94.29%, 62.50% and 84.31%, respectively. **Conclusion** pSWE may be successfully adopted as a diagnostic modality in patients with chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma. It may be utilized as differential diagnostic method in cases in which other imaging techniques provide ambiguous and inconclusive results.
Key words: pancreatitis, pancreatic adenocarcinoma, elastography, pSWE

Въведение

Концепцията за ранна диагностика на хроничния панкреатит е трудно да бъде реализирана, когато същата се интерпретира като установяване на заболяването преди развитието на необратими структурни и функционални изменения и преди изявата на характерна симптоматика. Диагностиката на панкреасния дуктален аденокарцином също е предизвикателство. Към настоящия момент данните сочат, че едва 9% от пациентите се диагностицират в стадий, в който лезията е ограничена до панкреаса, 27% са с локално авансирало заболяване и/или регионална лимфаденопатия, а всички останали са преценени като нерезектабилни или са с данни за метастатична болест към момента на диагнозата. Пет годишната преживяемост достига 24.1% за първата група, докато за останалите две тя не надвишава 2% (9). Образните методи, използвани за диагностиката на ХП и ПДА, включват контрастно усилена компютърна томография (КТ), магнитно резонансна холангиопанкреатография (МРХПГ) или секретин стимулирана магнитно резонансна холангиопанкреатография (сМРХПГ), конвенционална абдоминална ултрасонография в B-mode, ендоскопска ултрасонография (ЕУС), ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХПГ). Всяка от тези техники има свои предимства и недостатъци, като тяхната чувсвтвителност и специфичност варират (Таблица 1).

Табл. 1 Чувствителност на различните образни методи за диагностика на ХП и ПДА (10,11,21)

Образен метод	Чувствителност (%) ХП/ПДА	Специфичност (%) ХП/ПДА
КТ	n/a /91-95%	n/a/100%
ЕРХПГ	70-80%/70%	80-100% /94%
МРХПГ	88%/84-91%	98% /97%
АЕ	60-81%/76%	70-97%/75%
ЕУС	80-100%/98%	80-100%/95.8%

КТ е свързана с йонизиращо лъчение, като точността и, що се касае ранните форми на ХП е назадоволителна. Още повече, в 11% от случаите диференциалната диагноза между ХП и ПДА е невъзможна тъй като плътността на паренхима при хроничен панкреатит варира, а панкреасния тумор е изонатрупващ в сравнение с околната тъкан (5). МРТ няма предимство спрямо КТ относно диагностиката на ПДА. Предимствата и са свързани с по-точното обективизиране наличието на регионална лимфаденопатия и/или далечни метастази, което води и до по-адекватно стадиране на болестта. От друга страна както МРХПГ, така и сМРХПГ са скъпи изследвания, изискващи време и високо специализиран медицински персонал за реализирането им, което ги прави неподходящи за рутинна упортреба. ЕУС, като образна методика, предлага висока чувствителност и специфичност. Основният и недостатък е свързан с липсата на широк консенсус при интерпретирането и, което води до

големи разминавания в оценката на един и същ ехографски образ (6). ЕРХПГ дълго време е разглеждана като водеща образна методика при диагностиката на заболявания на хепатобилиарната система и панкреаса. С оглед на значимия риск от усложнения обаче, приложението и като диагностично средство понастоящем се разглежда като неоправдано. Абдоминалната ултрасонография е широко достъпен, евтин и лесно възпроизводим диагностичен метод, но не при всеки пациент е налице оптимален акустичен прозорец за визуалзиране на панкреаса, което сериозно ограничава диагностичната и точност. Дори във вариант на контрастно усилена ехография нейната специфичност и чувствителност не надвишават 75% и 86% съответно, което я прави ниско специфичен метод спрямо КТ и МРХПГ (3). Тя се разглежда като оптимално начално диагностично средство, както и като средство за проследяване и обективизиране на настъпили усложнения.

Ранната диагностика на панкреасните заболявания е от ключово значение при избора на стратегия за тяхното лечение. Както възпалителните, така и неопластичните изменения на панкреасния паренхим са свързвани с повишаване на тъканната твърдост/плътност. Ето защо, прилагането на различни еластографски техники и по-конкретно на pSWE с измерване на скоростта на напречната вълна в определена зона на интерес, би предложило качествено нов подход в диагностиката на панкреасната патология. Ултразвуковата еластография, в различните си варианти, е широко използвана за оценка на различни структури в коремната кухина, основно черен дроб (1,2). По отношение на чернодробния паренхим успешно са прилагани както динамичните методи за еластрография (транзиентна, pSWE) (7,8), така и квазистатичните такива (real-time еластография). pSWE, като част от динамичните еластографски техники, е базирана на измерване на скоростта на генерирани „напречни вълни“ (12). При pSWE ултразвуков лъч, генериран от стандартен конвексен ултразвуков трансдюсер, предизвиква изместване в определена зона на интерес, наречена още “зона на възбуждение”, която обикновено е с размер 10х5мм. Изместването от своя страна генерира вълни в паренхима, перпендикулярни на предизвикалия ги утлразвуков лъч, наречени “напречни вълни”. Скоростта на напречните вълни се измерва с помоща на „трасиращи“ лъчи, които измерват придвижването на напречните вълни между две точки за определен период от време. Тъй като скоростта на напречната вълна зависи основно от тъканната плътност, нейната стойност е на практика в линейна зависимост от тъканната еластичност. Липсват обаче задълбочени данни за диагностичните възможности на метода при дълбоко разположен орган като панкреаса (3,4,13-18).

Целта на настоящото проучване е проспективно да се оцени ефективността на трансабдоминалната еластография, във варианта и pSWE, за характеризиране и диференциране между хроничен панкреатит и панкреасен аденокарцином.

Материали и методи

Включващи и изключващи критерии

В проучването бяха включени 50 пациента, хоспитализирани в Клиниката по гастроентерология на Университетска болница „Каспела“, за диагностика и/или лечение на заболявания на панкреаса, за периода от декември 2017г до август 2018г. Пациенти с епизод на екзацербация на хроничен панкреатит бяха изключени от изследването.

Група 1. Хроничен панкреатит

В тази група са включени пациенти с хроничен панкреатит диагностициран (класифициран по Cambridge от II до IV /Таблица. 2/) на базата на контрастно усилена компютърна томография. Основно изискване към всички пациенти беше панкреасът да може да бъде адекватно представен в стандартен B-mode. Всички пациенти бяха без данни за екзацербация на хроничния панкреатит поне три месеца преди изследването, но имаха анамнеза за поне три епизода на обостряне в миналото. Липсваше биохимична констелация за обостряне, като стойностите на серумната амилаза и липаза не бяха завишени над три пъти ГРС. Пациентите, включени в проуването се проследяваха поне три месеца след извършването му. В случаи, когато въпреки проведените образни изследвания, поставянето

на категорична диагноза беше невъзможно, се извърши и хистологично изследване посредством дебелоиглена биопсия (Tru-cut, 18Ga, 22мм дължина на биоптата).

Табл. 2 Класификация на хроничния панкреатит по Cambridge

Cambridge 0/Норма	Нормален панкреас
Cambridge 1/Неясен	Не е възможно да се установи хроничен панкреатит на КТ/МРХП с актуалните методи
Cambridge 2/Лек панкреатит	Две или повече от следните: ГПК м/у 2-4мм в областта на тялото, леко уголемяване на панкреаса, хетерогенна структура на паренхима, малки кистични изменения (<10мм), неравен дуктален контур, патологични странични разклонения >3
Cambridge 3/Умерен панкреатит	Като 2 + ГПК > 4мм
Cambridge 4/Тежък панкреатит	Като 2 и/или 3 + едно от следните: кисти над >10мм, калцификати в паренхима, куктални калцификати, дуктални стриктури, деформации на ГПК

Група 2. Панкреасен дуктален аденокарцином

В тази група бяха включени пациенти с хистологично потвърден ПДА чрез перкутанна дебелоиглена биопсия (Tru-cut, 18Ga, 22мм дължина на биоптата). И тук основен включващ критерий беще възможността за адекватно визуализиране на лезията и околния панкреасен паренхим в стандартен B-mode.

Подготовка на пациентите за изследване

Всички пациентите не се бяха хранили поне шест часа и бяха в покой поне десет минути преди първото измерване. Изследването започваше със скениране в стандартен B-mode. Необходимо беше адекватно представяне на панкреасния паренхим. Оцени се размера и стрктурата на панкреаса, наличието на огнищни лезии, калцификати, перипанкреасен излив. Дукталната система също беше обект на наблюдение. Допълнително се потърсиха данни за метастатична болест, портална хипертония, спленомегалия. За еластографското изследване пациентът беше легнал по гръб. Стандартния конвексен трансдюсер се поставяше в епигастриума и се насочваше към truncus coeliacus. За основен ориентир служеше лиеналната вена, която се визулаизира чрез поставяне на трансдюсера под ъгъл в каудална посока. Главата на панкреаса се представи чрез насочване на трансдюсера надясно и надолу, а опашката – наляво и нагоре. Извърши се pSWE с измерване на SWS във всяка част на жлезата при пациентите с ХП, а при тези с ПДА, се измери SWS в областта на лезията и в околния паренхим. Извършиха се поне пет валидни измервания във всяка зона на интерес и се изчисли средната стойност на SWS. Регистрира се дълбочината на зоната на интерес.

Ултразвуков апарат

Използва се апарат Siemens Acuson S2000, с 6C1 HD трансдюсер 1.5-6 MHz, с VTQ – virtual touch quantification софтуер. Максималната скорост на напречната вълна, измервана от апарата, е 4.95м/с. По-високи резултати или неуспешни измервания се представят като X,XX m/s.

Статистически анализ

Получените от пациентите резултати бяха събрани в таблица на Microsoft Excel. Статистическият анализ се извърши с помощта на IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (24th Version). Средните стойности на възрастта се сравниха между групите чрез One-way analysis of variance (ANOVA). За статистическа оценка на количествените променливи се изчислиха средни стойности и стандартни отклонения чрез дескриптивна статистика, като корелацията между тях се проучи на базата бивариативен анализ (коефициент на корелация на Пиърсън). Корелацията между качествени променливи се проучи чрез Chi-square анализ. За оценка на диагностичната стойност на pSWE за диференциране между ХП и ПДА, се изследва площта под кривата (area under the receiver operating curve /AUROC/). Избраха се оптимални прагови стойности за максимална чувствителност и специфичност. Приехме интервал на доверителност (confidence interval /CI/) 95%.

Резултати

Характеристика на пациентската популация

Общо 50 пациента бяха включени в проучването. Разпределението по пол и възраст е представено в таблица 3. Не беше установена статистически значима разлика по пол и възраст между двете групи.

Табл. 3 Разпределение по пол и въраст

	Възраст	Пол (М:Ж)
Общо	69.52±14.48г (36-85г)	28:22
Хроничен панкреатит	58.92±15.6г (36-77г)	17:8
Панкреасен аденокарцином	68.5±12.41г (43-85г)	10:15
P	0.099	0.165

Група 1. Хроничен панкреатит

В областта на главата, тялото и опашката на панкреаса се изчислиха стойности на SWS. Тъй като беше установена статистически значима и силна връзка ($p=0.05$, $r>0.5$) между резултатите в отделните части на жлезата, беше изчислена средна стойност на SWS за целия паренхим. Резултатите са представени в таблица 4:

Табл. 4 Стойности на SWS при пациенти с ХП

	Мин.	Макс.	Ср. стойност ± ст. отклонение
Глава	0.920м/с	2.110м/с	1.668±0.33м/с
Тяло	1.010м/с	2.174м/с	1.774±0.35м/с
Опашка	1.356м/с	2.226м/с	1.733±0.28м/с
Целия паренхим	0.920м/с	2.226м/с	1.712±0.284м/с

За да се проучи влиянието на определни независими променливи върху получените резултати, беше изследвано влиянието на BMI и дълбочината на зоната на интерес върху стойностите на SWS. Статистически значима корелация не беше установена. Резултатите са представени в таблици 5 и 6.

Табл. 5 BMI (p=0.433)

Мин.	Макс.	Ср. стойност ± ст. отклонение
18.230кг/м²	29.410 кг/м²	22.967±3.422кг/м²

Табл. 6. Дълбочина на зоната на интерес (p=0.883)

Мин.	Макс.	Ср. стойност ± ст. отклонение
2.720см	8.00см	4.832±1.358см

Група 2. Панкреасен дуктален аденокарцином

Изчислиха се стойностите на SWS в областта на огнищната лезия и в околния паренхи. Резултатите са представени в таблица 7. Стойностите на SWS на околния паренхим при пациенти с нормален подлежащ панкреас и хроничен панкреатит, не показаха статистически значима разлика (p=0.571).

Табл. 7 Стойности на SWS при пациенти с ПДА

	Мин.	Макс.	Ср. стойност ± ст. отклонение
SWS - тумор	2.00м/с	4.63м/с	3.06±0.794м/с
SWS – околен паренхим	1.334м/с	2.028м/с	1.58±0.201м/с

За да се оценят възможностите на метода за диференциране между хроничен панкреатит и ПДА се определиха гранични стойности с помоща на ROC крива. Изчислиха се чувствителност, специфичност, позитивна предсказваща стойност, негативна предсказваща стойност и точност на метода. Площта под кривата (AUROC) е 0.944. При гранична стойност 2.08м/с се изчисли Se, Sp, PPV, NPV и точност на метода съотвено 83.33%, 84.62%, 94.29%, 62.50% и 84.31%. Резултатите са статистически значими (p<0.01). За да се оптимизрат диагностичните възможности на pSWE, се изследва неговата точност, ако се използва съотношението между SWS в областта на лезията и околния паренхим при пациенти с ПДА и между отделните части на паренхима при пациенти с ХП. На тази база, при гранична стойност от 1.39, постигнахме Se, Sp, PPV, NPV съответно 100%, 92.86%, 92.31% и 100%. Площта под ROC (AUROC) е 0.981.

Обсъждане

Доказано е, че pSWE е надежден метод за измерване на паренхимната твърдост при различни коремни органи (19) и за оценка на чернодробната фиброза (20). D'Onofrio et al. са първите, които прилагат pSWE върху панкреаса (14). Чрез pSWE те дианостицират панкреасен кистаденом, който е описан като солидна неоплазма на КТ и конвенционалния ултразвук. Kawada et al. са първите, които доказват, че рутинното приложение на pSWE върху панкреаса е възможно (13). Те определят гранична стойност от 1.40м/с за диагностиката на хроничния панкреатит. Според тях дълбочината на зоната на интерес е единственият външен фактор, който оказва влияние върху SWS (>4.2см) (13). От друга страна Yashima et al. твърдят, че ниският BMI се асоциира с повишение на SWS (18). Llamoza-Torres et al. провеждат едно от много малкото проучвания, изследващи точността на метода pSWE за диагностика на хроничния панкреатит (15). Те определят средна стойност на SWS от 1.57м/с. При гранична стойност от 1.40м/с те изчисляват точност на метода за диагностика на хроничен панкреатит 70% (34). Относно диференциалната дигноза между ХП и ПДА, Park et al. изчисяват средни стойности на SWS при ХП и ПДА съответно 2.4±1.1м/с и 3.3±1.0м/с, но разликите не са статистически значими (16). Когато обаче

сравняват разликите между SWS в областта на лезията и околния паренхим при пациенти с ПДА и между отделните части на панкреаса при пациенти с ХП, те установяват статистически значима разлика (16). Goertz et al. също установяват разлика в стойностите на SWS при нормален панкреас, ХП, ПДА и невроендокринен тумор установяват (17).

Резултатите от настоящото проучване показват, че pSWE може да се използва успешно за оценка на възпалителни и малигнени панкреасни заболяване и за диференциране между тях. Ние изчислихме средни стойности на скоростта на напречната вълна в областта на главата, тялото и опашката на панкреаса съответно 1.668м/с, 1.744м/с и 1.733м/с. Тъй като разпределението на резултатите е хомогенно, се изчисли средна стойност за целия паренхим 1.712м/с. Получените резултати изглеждат по-високи от получените в изследването на Llamoza-Torres et al. (15). Следва обаче да се изтъкне факта, че от споменатото изследване са изключени пациенти с напреднали форми на хроничен панкреатит и наличие на локални усложнения, което теоретично би довело до значително по-високи резултати. За да се изследва влиянието на определени външни фактори върху SWS, се изследва корелацията на SWS с BMI и дълбочината на зоната на интерес. В нашето изследване корелация не се установи.

При ПДА се установи средна стойност на SWS в областта на лезията 3.06±0.795м/с. Този резултат е сходен с получения от Park et al. (16). Интересно е да се отбележи, че не се установи значима разлика в SWS на околния паренхим при пациенти с подлежащ ХП и такива с нормална панкреасна тъкан. Това предполага, че SWS на панкреаса при пациенти с ПДА е значително по-висока в сравнение с тази в общата популация. Научното приложение на подобна хипотеза следва да бъде проучено.

Изследваха се и възможностите на метода за диференциране между ХП и ПДА. Установи се, че при гранична стойност 2.08м/с Se, Sp, PPV, NPV и точността на метода са съотвено 83.33%, 84.62%, 94.29%, 62.50% и 84.31%. Тези резултати са значително по-високи от тези на конвенционалната абдоминална ехография, което предполага, че pSWE може да бъде рутинно прилагана, с цел увеличаване диагностичните възможностти на ултрасонографията. При проучване на съотношението между SWS на тумора и околния паренхим при ПДА и между отделните части на панкреаса при ХП се установи, че при гранична стойност 1.39, pSWE постига Se, Sp, PPV, NPV съответно 100%, 92.86%, 92.31% и 100%.

Заключение

pSWE може успешно да бъде прилагана за диагностика на хроничен панкреатит и панкреасен дуктален аденокарцином. Тя може да бъде използвана като бърз, евтин и повтаряем метод за диференциална диагноза между бенигнени и малигнени заболявания на панкреаса. Основното ограничение на метода е свързано с невъзможността за оптимално визуализиране на панкреасния паренхим при всички пациенти.

Библиография

1. Дойков Д., Ултразвукова еластография: Нов диагностичен метод за чернодробна фиброза, Сп. Topmedica, брой 2/2016
2. Дойков Д., Еластография на черен дроб, Сп. Medpost, брой 17/2016
3. Дойков Д., Ултразвукова еластография на панкреаса – компресионна US и EUS, Сп. Medpost, брой 22/2017
4. Дойков Д., Ендоскопска ехография с еластография на панкреаса – собствени наблюдения и обзор на методиката, Сп. „Съвременна медицина“, брой 2/2018г
5. Yamada Y, Mori H, Matsumoto S, Kiyosue H, Hori Y, Hongo N Pancreatic adenocarcinoma versus chronic pancreatitis: differentiation with triple-phase helical CT. Abdom Imaging. 2010 Apr; 35(2):163-71.
6. Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, Chak A, Mallery S, Catalano MF, Wiersema MJ, Bhutani MS, Ciaccia D, Kochman ML, Gress FG, Van Velse A, Hoffman BJThe reliability of

EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis:interobserver agreement among experienced endosonographers. Gastrointest Endosc. 2001 Mar; 53(3):294-9.
7. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G et al.Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. Gut 2007; 56: 968-973
8. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR.Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. Ultrasound Med Biol 2008; 34: 546-558.
9. SiegelR, NaishadhamD, JemalA.Cancer statistics., 2013. CA Cancer J Clin2013;63:11
10. Daniel K. Podolsky MD, Michael Camilleri MD,J. Gregory Fitz MD FAASLD,Anthony N. Kalloo MD,Fergus Shanahan MD,Timothy C. Wang MD Yamada' s Textbook of Gastroenterology , 2 Volume set, 6th Edition,
11. Li Ran, MD,a Wenli Zhao, MD,a,b Ye Zhao, MD, PhD, MBA, and Huaien Bu, PhDd Value of contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of solid lesions of pancreas (SLP) A systematic review and a meta-analysis,Medicine (Baltimore). 2017 Jul; 96(28): e7463.
12. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY.Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. Ultrasound Med Biol. 1998 Nov;24(9):1419-35.
13. Kawada N, Tanaka S, Uehara H, Takakura R, Katayama K, Fukuda J, Matsuno N, Takenaka A, Ishikawa O. Feasibility of second-generation transabdominal ultrasound-elastography to evaluate solid pancreatic tumors: preliminary report of 36 cases. Pancreas. 2012;41:978–980
14. D'Onofrio M, Gallotti A, Martone E, Pozzi Mucelli R. Solid appearance of pancreatic serous cystadenoma diagnosed as cystic at ultrasound acoustic radiation force impulse imaging. JOP. 2009;10:543–546.
15. Llamoza-Torres CJ, Fuentes-Pardo M, Álvarez-Higueras FJ, Alberca-de-Las-Parras F, Carballo-Álvarez F.Usefulness of percutaneous elastography by acoustic radiation force impulse for the non-invasive diagnosis of chronic pancreatitis. Rev Esp Enferm Dig. 2016 Aug;108(8):450-6.
16. Park MK, Jo J, Kwon H, Cho JH, Oh JY, Noh MH, Nam KJ.Usefulness of acoustic radiation force impulse elastography in the differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic lesions. Ultrasonography. 2014;33:26–33.
17. Goertz RS, Schuderer J, Strobel D, Pfeifer L, Neurath MF, Wildner D.Acoustic radiation force impulse shear wave elastography (ARFI) of acute and chronic pancreatitis and pancreatic tumor. Eur J Radiol. 2016 Dec;85(12):2211-2216.
18. Yashima Y, Sasahira N, Isayama H, Kogure H, Ikeda H, Hirano K, Mizuno S, Yagioka H, Kawakubo K, Sasaki T, et al. Acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of chronic pancreatitis. J Gastroenterol. 2012;47:427–432.
19. Fahey BJ, Nightingale KR, Nelson RC, Palmeri ML, Trahey GE. Acoustic Radiation Force Impulse imaging of the abdomen: demonstration of feasibility and utility. Ultrasound in Med. Biol., vol. 31, no. 9: 1185-1198, 2005.
20. Goertz RS, Zopf Y, Jugl V, Heide R, Janson C, Strobel D, Bernatik T, Haendl T.Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. Ultraschall Med. 2010(b) Apr; 31(2): 151-5.
21. Bipat S, Phoa SS, van Delden OM, et al.Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. J Comput Assist Tomogr 2005;29:438.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА РЕФЕРЕНТНИ СТОЙНОСТИ НА ПЛЪТНОСТ НА НОРМАЛНИЯ ПАНКРЕАСЕН ПАРЕНХИМ ЧРЕЗ ИЗПОЛВАНЕ НА pSW ЕЛАСТОГРАФИЯ

Божидар Христов
Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Медицински университет Пловдив, Клиника по гастроентерология, Университетска болница Каспела
Владимир Андонов
Втора катедра по вътрешни болести, Медицински университет Пловдив, Клиника по гастроентерология, Университетска болница Каспела

ESTIMATING NORMAL REFERENCE VALUES OF PANCREATIC STIFFNES BY USING POINT SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY (pSWE)

Bozhidar Hristov
Department of Propedeutics of Internal Diseases, Medical University of Plovidv, Gastroenterology Clinic, University Hospital Kaspela
Vladimir Andonov
Second Department of Internal Diseases, Medical University of Plovdiv, Gastroenterology Clinic, University Hospital Kaspela

Abstract: Introduction A variety of imaging techniques exists for characterizing pancreatic parenchyma. None of the broadly accepted diagnostic methods, uses elasticity as an indicator of tissue damage. A well known fact is that pathological changes influence tissue stiffness and elasticity. **Aim** The aim of the present study is to prospectively assess the healthy pancreatic parenchyma by means of evaluating parenchymal stiffness, based on shear wave speed (SWS), estimated through point Shear Wave Elastography (pSWE). Consequently normal reference values of SWS of the healthy pancreatic parenchyma are to be established. In the current literature there are very few studies addressing this matter. **Patients** Twenty eight from among the patients that visited the Department of Gastroenterology in University hospital Kaspela, between December 2017 and August 2018, for diagnosis and/or treatment of various extrapancreatic disorders, most commonly irritable bowel syndrome (IBS), were included. **Materials and methods** The ultrasound based pSWE imaging technique was applied. A total of five measurements in each part of the pancreas was applied. The depth of ROI was recorded. The mean and median SWS values of the pancreatic parenchyma in the head, body and tail were calculated. The influence of certain independent variables on the SWS values was estimated. The rate of successful measurements was recorded as well. **Design** Prospective single-center study. **Results** The mean pSWE (ARFI-VTQ)

values were 1.118m/s, 1.226m/s and 1.098m/s for the head, body and tail of the pancreas respectively. For the entire pancreatic parenchyma a value of 1.147m/s was calculated. Apart from age, none of the evaluated factors proved to have statistically significant influence on the obtained results. A measurement success rate of 94.5%, 97.2% and 95.8% was established for the head, body and tail of the pancreas respectively. **Conclusion** Transabdominal pSWE may be considered a useful imaging modality for characterizing pancreatic parenchyma, which, in contrast to the widely used techniques, relies exclusively on stiffness as an indicator of tissue damage. None of the external factors examined in the study, apart from age, was found to have statistically significant influence on the SWS values. Those results state that pSWV is highly objective method for evaluation of pancreatic parenchyma. The data obtained could be used in future studies to assess the capabilities of the method for differentiating between normal pancreatic parenchyma and inflammatory pancreatic disorders.
Key words: pancreas, ultrasound, elastography, pSWE, shear wave

Въведение

Абдоминалната ултрасонография се разглежда като начален образен метод за характеризиране на панкреасния паренхим и за диагностика на бенигнени и малигнени панкреасни заболявания (6). Като диагностичен метод тя е евтина, повтаряема и широко достъпна. Основното ограничение на метода е свързано с невъзможността за адекватно визуализиране на панкреаса при всички пациенти. В допълнение, дори с използване на контрастна материя, нейната чувствителност и специфичност не надвишават 86% и 75% съответно, което я прави по-ниско специфичен метод както спрямо контрастно усилената компютърната томография (КТ), така и спрямо магнитно-резонансната холангиопанкреатография (МРХПГ) (5). От друга страна КТ и МРХПГ (или сМРТ) са свързани с йонизиращо лъчение (КТ) и изискват време, финанси и високо специализиран медицински персонал за реализирането им, което ги прави неподходящи за рутинна употреба. Изложеното до тук очертава необходимостта от образен метод, който да е евтин, неинвазивен и лесно възпроизводим и същевременно да увеличава диагностичната точност на конвенционалната абдоминална ехография.

Ултразвуковата еластография в различните си варианти, е широко използвана за оценка на различни структури в коремната кухина, основно черен дроб (1,2). По отношение на чернодробния паренхим успешно са прилагани както динамичните методи за еластрография (транзиентна, pSWE) (7,24), така и квазистатичните (real-time еластография). pSWE, като част от динамичните еластографски техники, е базирана на измерване на скоростта на генерирани „напречни вълни“ (8). При pSWE ултразвуков лъч, генериран от стандартен конвексен ултразвуков трансдюсер, предизвиква изместване в определена зона на интерес, наречена още зона на възбуждение, която обикновено е с размер 10x5мм. Изместването от своя страна генерира вълни в паренхима, перпендикулярни на предизвикалия ги ултразвуков лъч, наречени „напречни вълни“. Скоростта на напречните вълни се измерва с помоща на „трасиращи“ лъчи, които измерват придвижването на напречните вълни между две точки за определен период от време. Тъй като скоростта на напречната вълна зависи основно от тъканната плътност, нейната стойност е на практика в линейна зависимост от тъканната еластичност. Еластичния модул (модул на Юнг), макар да може да се измери чрез използване на данните за скоростта на напречната вълна, в практиката рядко се определя, тъй като е установено, че SWS по-добре характеризира качествата на тъканите. Физичната природа на pSWE предполага, че той е значително по-обективен и независим от изследователя, в сравнение с квазистатичните методи за еластография. Тя позолява измерване на тъканната плътност на дълбочина до 8см (9,10). Клиничното приложение на pSWE при различни органи и структури е добре известно (11-14). Липсват обаче задълбочени данни за диагностичните възможности на метода при дълбоко разположен орган като панкреаса (3,4,15-20). Това, до голяма степен, се обуславя от факта, че много малко проучвания изследват стойностите на SWS при нормалния панкреасен паренхим.

Подобни данни несъмнено биха били основополагащи за последваща оценка на възможностите за диагностика на възпалителна или неопластична патология на панкреаса.
Целта на настоящото проучване е да се определят референтни стойности за нормална панкреасна плътност и да се оцени влиянието на конкретни външни фактори върху тези резултати.

Материали и методи

Включващи и изключващи критерии

В проучването бяха включени 28 пациента, хоспитализирани за диагностика и/или лечение в Клиниката по Гастроентерология на Университетска болница „Каспела“, за периода от декември 2017г до август 2018г. Изследваните пациенти бяха без клинични и физикални данни и без фамилна анамнеза за панкреасни заболявания. Основен критерий за включване в проучването беше възможността за адекватно визуализиране на панкреаса в стандартен B-mode. Всички включени пациенти бяха с нормални стойности на серумната амилаза и липаза и нормален ултрасонографски образ на панкреасния паренхим – хомогенна структура, гладки контури, изо- или леко хиперехогенен паренхим, сравнен с чернодробния, нормални размери на жлезата – 25-30мм в областта на главата, 18мм в тялото, 25-30мм в опашката, недилатиран главен панкреасен канал (до 2мм в областта на тялото). Повишената консумация на алкохол (>20г чист алкохол дневно) и употребата на медикаменти, които биха могли да предизвикат хроничен панкреатит, бяха разглеждани като изключващи критерии. Като неподходящи бяха оценени и пациенти с диабет, жлъчно-каменна болест и оперативни интервенции в областта на епигастриума, десния и левия хипохондриум.

Характеристика на пациентската популация

Общо 28 пациенти бяха включене в проучването. Средната възраст на пациентите беше 49.79±23.036г (21-79г) (съотношение мъже:жени 10:18)

Подготовка на пациентите за изследване

Пациентите не се бяха хранили поне шест часа и бяха в покой поне десет минути преди първото измерване. Изследването започваше със скениране в стандартен B-mode. Необходимо беше адекватно представяне на панкреасния паренхим. Оцени се размера и структурата на панкреаса, наличието на огнищни лезии, калцификати, перипанкреасен излив. Дукталната система също беше обект на наблюдение. Допълнително се потърсиха данни за метастатична болест, портална хипертония, спленомегалия. За еластографското изследване пациентът беше легнал по гръб. Стандартния конвексен трансдюсер се поставяше в епигастриума и се насочваше към truncus coeliacus. За основен ориентир служеше лиеналната вена, която се визулизира чрез поставяне на трансдюсера под ъгъл в каудална посока. Главата на панкреаса се представяше чрез насочване на трансдюсера надясно и надолу, а опашката – наляво и нагоре. pSWE с измерване на SWS се извърши във всяка част на жлезата. Преди всяко измерване пациентът се приканваше да задържи дъха си за момент, с цел да се избегнат максимално възможни артефакти, макар теоретично същите да се отстраняват автоматично от апарата. Извършиха се поне пет адекватни измервания във всяка част на панкреаса и се изчисли средната стойност на SWS. Дълбочината на зоната на интерес и процентът успешни измервания също се регистрираха.

Ултразвуков апарат

Използва се апарат Siemens Acuson S2000, с 6C1 HD трансдюсер 1.5-6 MHz, с VTQ – virtual touch quantification софтуер. Максималната скорост на напречната вълна измервана от апарата е 4.95м/с. По-високи резултати или неуспешни измервания се представят като X,XX m/s.

Статистически анализ

Получените от пациентите резултати бяха събрани в таблица на Microsoft Excel. Статистическия анализ се извърши с помощта на IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (24th Version) (21). За статистически анализ на количествените променливи се изчислиха медианата, средната стойност и стандартните отклонения чрез дескриптивен анализ. За да се оцени корелацията между количествените промениливи, се приложи

бивариативен анализ (коефициент на корелация на Пиърсън) и множествен линеарен регресионен анализ. One-way analysis of variance (ANOVA) се използва за изследване на корелацията между SWS и качествени променливи като пол и тютюнопушене. Прие се стойност на $p<0.05$ като статистически значима.

Резултати

Пет успешни измервания във всяка част от панкреаса се извършиха при всички пациенти. Процентът на успешните измервания във всеки сегмент се изчисли както следва:

Табл. 1 Процент успешни измервания

Сегмент	Успешни измервания
Глава	94.5%
Тяло	97.2%
Опашка	95.8%

Медианата, средната стойност и стандартното отклонение на SWS се изчислиха за главата, тялото и опашката на панкреаса:

Табл.2 Стойности на SWS в глава, тяло и опашка на панкреаса

	Мин.	Макс.	Ср. стойност ± ст. отклонение	Срединна стойност
Глава	0.802м/с	1.422м/с	1.118± 0.201м/с	1.178м/с
Тяло	0.908м/с	2.196м/с	1.226± 0.306м/с	1.166м/с
Опашка	0.706м/с	1.420м/с	1.098±0.214м/с	1.104м/с
Целия паренхим	0.706м/с	2.196м/с	1.147±0.253м/с	1.156м/с

Получените резултати показват, че стойностите на SWS в областта на тялото на панкреаса са по-високи, в сравнение с останалия паренхим, но разликата не е статистически значима. Тъй като се установи статистически значима корелация между резултатите, получени във всяка част от жлезата ($p=0.05$), се изчисли средна стойност за целия панкреасен паренхим – 1.15м/с.

За да се проучи влиянието на конкретни независими променливи върху SWS, се изследва корелацията на получените стойности с дълбочината на зоната на интерес, BMI, пола, възрастта и тютюнопушенето.

Не се установи статистически значима корелация между SWS и дълбочината на зоната на интерес, BMI, пола и тютюнопушенето както следва:

Табл. 3 Дълбочина на зоната на интерес:

Мин.	Макс.	Ср. стойност ± ст. отклонение	Срединна стойност
2.06см	7.30см	4.706±1.365см	4.44см

($p=0.630$)

Табл. 4 BMI

Мин.	Макс.	Ср. стойност ± ст. отклонение	Срединна стойност
16.02кг/м²	30.67кг/м²	21.22±3.97кг/м²	20.525кг/м²

(p=0.669)

При жените се установиха по-високи стойности на SWS 1.19м/с срещу 1.05м/с за мъжете, но разликата не е статистически значима (p=0.260)
Табл. 5 Стойности на SWS в зависимост от пола

Съотношение мъже:жени	SWS – мъже Ср. стойност ± ст. отклонение	SWS – жени Ср. стойност ± ст. отклонение
10:18	1.05±0.12м/с	1.19±0.217м/с

Табл. 6 Зависимост на SWS от тютюнопушенето

Сътоношние пушачи:непушачи	SWS – пушачи Ср. стойност ± ст. отклонение	SWS – непушачи Ср. стойност ± ст. отклонение
6:22	0.996±0.177м/с	1.188±0.21м/с

(p=0.185)

Чрез използване на множествен линеарен регресионен анализ, се установи, че възрастта е назависим фактор, оказващ влияние върху SWS. Установи се нарастване на SWS с възрастта (p<0.001); (r2=0.000).

Табл. 7 Възраст

Мин.	Макс.	Ср. стойност ± ст. отклонение	Срединна стойност
21г	79г	49.79±23.036г	43г

(p<0.001); (r2=0.000)

Получените резултати показват, че pSWE може да се използва за характеризиране на панкреасния паренхим при здрави индивиди с висок успех, като резултатите между отделните части на жлезата са сходни. Влиянието на външни фактори върху получените резултати е малко, като само възрастта има статистически значимо въздействие. Това от своя страна подкрепя на практика, теоретично обоснованото становище за голяма обективност на метода.

Обсъждане

Доказано е, че pSWE е надежден метод за измерване на паренхимната твърдост при различни коремни органи (12) и за оценка на чернодробната фиброза (22). D'Onofrio et al. (15) са първите, които прилагат pSWE върху панкреаса. Чрез pSWE те дианостицират панкреасен кистаденом, който е описан като солидна неоплазма на КТ и конвенционалния ултразвук. Приложението на този тип еластография върху панкреаса е поставено под въпрос в проучване на Yashima et al. (16), в което са постигнати едва 69%, 75% и 42% успешни измервания съответно в главата, тялото и опашката на панкреаса. Kawada et al. (17) са първите, които доказават, че рутинното приложение на pSWE върху панкреаса е възможно, като постигат ≥80% успешни измервания при 100%, 100% и 96% от пациентите, съответно в областта на главата, тялото и опашката. В нашето проучване ние постигнахме пет валидни измервания във всяка част от панкреасния паренхим при 100% от пациените. Процентът на успешните измервания беше 94.5%, 97.2%, 95.8% за главата, тялото и опашката на панкреаса съответно. Тези резултати са сходни с получените в изследване на Razvan Zaro et al. (19). В същото проучване се твърди, че няма статистически значима разлика между резултатите получени при пет и десет измервания.

В настоящото проучване се изчислиха стойности на SWS при нормалния панкреасен паренхим от 1.118±0.201м/с, 1.226± 0.306м/с, 1.098±0.214м/с за главата, тялото и опашката съответно. Тъй като е налице силна корелация между резултатите в различните сегменти на жлезата, се определи средна стойност от 1.147±0.253м/с (1.15м/с) за целия панкреас. Тези резултати са близки до получените от Mateen et al. (18) (1.28м/с) и Razvan Zaro et al. (19) (1.21м/с). Леко завишените стойности в тези проучвания биха могли да бъдат обяснени с липсата на биохимично потвърждение за нормална панкреасна функция, недостатъчните данни относно алкохолната консумация (19) и липсата на унифициран образен метод при всички пациенти (18). Kawada et al. установяват SWS за нормалния паренхим от 1.43м/с. Този резултат значително се различава от изчисления от нас, но може да бъде обяснен с възрастта на пациентската популация (65±14г), наличието на извънпанкреасни заболявания (хроничен хепатит, хепатоцелуларен карцином) и панкреасна патология (панкреасни кисти) (17).

Друга цел на настоящото проучване беше да се оцени влиянието на външни фактори върху получените резултати. От изследваните променливи само възрастта на пациентите има статистически значимо влияние върху стойностите на SWS ($r2=0.000$; $p<0.001$). Този резултат е лесно обясним, като се вземат предвид фиброзните изменения, които вероятно възникват в панкреасния паренхим в процеса на стареене. От останалите изследвани променливи (дълбочина на зоната на интерес, пол, тютюнопушене, BMI), нито не показа статистически значимо въздействие върху стойностите на SWS. Аналогично е и заключението на Razvan Zaro et al., макар влиянието на възрастта там да не е изследвано (19). С оглед на казаното pSWE може да се разглежда като обективна техника, до голяма степен независима от външно въздействие.

Основно ограничение на нашето изследване е липсата на хистологично потвърждение на нормалната структура на панкреасния паренхим. Биопсично изследване не се извърши, тъй като то се прецени като неоправдано при пациенти без клинични, биохимични и образни данни за панкреасно заболяване. Допълнително, за разлика от черния дроб, при панкреаса липсва консенсус за хистологично стадиране (23).

Заключение

Може да се заключи, че pSWE е полезен и високо ефективен образен метод за характеризиране на панкреасния паренхим. Като референтна стойност за нормалния панкреасен паренхим следва да се разглежда 1.15м/с. Сходството между получената средна стойност и медианата подкрепя надеждността на получените данни. Възрастта е единствената независима променлива със статистически значимо въздействие върху SWS, което подчертава обективността на метода. Основното ограничение на метода е свързано с невъзможността за оптимално визуализиране на панкреасния паренхим при всички пациенти. Получените резултати могат да бъдат използвани в бъдещи проучвания, насочени към оценка на диагностичните възможности на pSWE за диференциране между нормален панкреасен паренхим и хроничен панкреатит.

Библиография

1. Дойков Д., Ултразвукова еластография: Нов диагностичен метод за чернодробна фиброза, Сп. Topmedica, брой 2/2016
2. Дойков Д., Еластография на черен дроб, Сп. Medpost, брой 17/2016
3. Дойков Д., Ултразвукова еластография на панкреаса – компресионна US и EUS, Сп. Medpost, брой 22/2017
4. Дойков Д., Ендоскопска ехография с еластография на панкреаса – собствени наблюдения и обзор на методиката, Сп. „Съвременна медицина“, брой 2/2018г
5. Li Ran, MD,a Wenli Zhao, MD,a,b Ye Zhao, MD, PhD, MBA,c, and Huaien Bu, PhDd,Medicine (Baltimore). 2017 Jul; 96(28): e7463. Value of contrast-enhanced

ultrasound in differential diagnosis of solid lesions of pancreas (SLP) A systematic review and a meta-analysis
6. Dimcevski G, Erchinger FG, Havre R, Gilja OH. Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: new aspects. World J Gastroenterol 2013;19:7247-7257.
7. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. Gut 2007; 56: 968-973
8. Sarvazyan AP1, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY.Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. Ultrasound Med Biol. 1998 Nov;24(9):1419-35.
9. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R et al. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. Ultrasound Med Biol 2002; 28: 227–235
10. Kathy Nightingale.Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Imaging: a Review; Curr Med Imaging Rev. 2011 Nov 1;7(4):328-339
11. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR.Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. Ultrasound Med Biol 2008; 34: 546-558.
12. Fahey BJ, Nightingale KR, Nelson RC, Palmeri ML, Trahey GE. Acoustic Radiation Force Impulse imaging of the abdomen: demonstration of feasibility and utility. Ultrasound in Med. Biol., vol. 31, no. 9: 1185-1198, 2005.
13. Fahey BJ, Nelson RC, Bradway DP, Hsu SJ, Dumont DM, Trahey GE.In vivo visualization of abdominal malignancies with acoustic radiation force elastometry. Phys Med Biol, 2008; Jan 7; 53(1): 279-93.
14. Gallotti A, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R.Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) ultrasound technique in virtual touch with quantification of the upper abdomen. Radiol Med 2010; 115: 889-897.
15. D'Onofrio M, Gallotti A, Martone E, Pozzi Mucelli R.Solid appearance of pancreatic serous cystadenoma diagnosed as cystic at ultrasound acoustic radiation force impulse imaging. JOP. 2009;10:543–546.
16. Yashima Y, Sasahira N, Isayama H, Kogure H, Ikeda H, Hirano K, Mizuno S, Yagioka H, Kawakubo K, Sasaki T, et al.Acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of chronic pancreatitis.. J Gastroenterol. 2012;47:427–432.
17. Kawada N, Tanaka S, Uehara H, et al. Potential use of point shear wave elastography for the pancreas: A single-center prospective study. Eur J Radiol 2014;83:620-624.
18. Mateen MA, Muheet KA, Mohan RJ, et al. Evaluation ofultrasound based acoustic radiation force impulse (ARFI)and eSie touch sonoelastography for diagnosis of inflammatorypancreatic diseases. JOP 2012;13:36-44.
19. Zaro R, Lupsor-Platon M, Cheviet A, Badea R The pursuit of normal reference values of pancreas stiffness by using Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography.. Med Ultrason. 2016 Dec 5;18(4):425-430
20. Llamoza-Torres CJ, Fuentes-Pardo M, Álvarez-Higueras FJ, Alberca-de-Las-Parras F, Carballo-Álvarez F. Usefulness of percutaneous elastography by acoustic radiation force impulse for the non-invasive diagnosis of chronic pancreatitis. Rev Esp Enferm Dig. 2016 Aug;108(8):450-6.
21. Landis J.R., Koch G.G.The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977; 33:159-174.
22. Goertz RS, Zopf Y, Jugl V, Heide R, Janson C, Strobel D, Bernatik T, Haendl T.Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. Ultraschall Med. 2010(b) Apr; 31(2): 151-5.

23. Sze KC, Pirola RC, Apte MV, Wilson JS.Current options for the diagnosis of chronic pancreatitis. Expert Rev Mol Diagn. 2014;14:199–215.
24. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. Ultrasound Med Biol 2008; 34: 546-558.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЦИТОКИНИ И СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС

Мариела Генева-Попова, Димитър Клинканов
Медицински университет, град Пловдив, Медицински факултет, Катедра по пропедевтика на вътрешни болести

CYTOKINES AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Mariela Geneva-Popova, Dimitar Klinkanov
Medical University – Plovdiv, Bulgaria, Department of Propedeutic of Internal diseases, Medical Faculty

Abstract: Cytokines and inflammatory mediators are key factors in the development of most systemic connective tissue diseases. They are related to various clinical manifestations of the diseases and correlate with their activity and severity. Cytokine profiles can be used as biomarkers for disease and assessment of the treatments effect. In the pathogenesis of SLE, the cytokines imbalance is associated with the severity and variety of clinical symptoms. Markers that bind interferon activity to disease activity may be useful in selecting patients eligible for treatment with newly developed IFN type I signaling pathway. The importance of the various cytokines in the pathogenesis of SLE is unquestionable, but there are unexplained aspects of their role in the pathogenesis of the disease.

Key words: Cytokines, SLE, chemokines CCL2, CXCL10, CCL19.

Цитокините и възпалителните медиатори са ключови фактори за развитието на системните заболявания на съединителната тъкан (1, 2). Те са свързани с различни клинични прояви на заболяванията и корелират с активността и тежестта им (3, 4). Всички автори се обединяват около тезата, че цитокиновите профили могат да се използват като биомаркери при моноториране на заболяванията и за оценка на ефекта от лечението (4, 5).

Системният лупус еритематодес (СЛЕ) е хронично, мултисистемно автоимунно заболяване, характеризиращо се с периоди на обостряне и ремисии. Клиничните прояви на СЛЕ варират по тежест и включват животозастрашаваща бъбречна и невропсихиатрична патология, както и вторични усложнения. Множество генетични фактори и фактори на околната среда служат като тригер за СЛЕ при предразположени индивиди (6). Визитна картичка и характерната черта на СЛЕ е абнормално стимулираната В-клетъчна функция, съпътствана с хипергамаглобулинемия и производството на автоантитела, които се свързват с циркулиращи нуклеарни антигени (7).

В патогенезата и развитието на СЛЕ основна роля играе дисбалансът в цитокиновата продукция, както и промени, свързани с дефицит в компонентите на системата на комплемента. Според автори, при СЛЕ отклоненията в нивата на различните цитокини отразяват дисбаланса между различните лимфоцитни субпопулации - тип 1 (Th-1) и тип 2 (Th-2) имунен отговор, което се доказва чрез увеличените серумни нива на цитокините - IL-4, IL-6 и IL-10 и намалените серумни нива на IL-2 и IFN-γ (3). Вероятно цитокиновият дисбаланс води до променен сигнал, като в зависимост от включилата се

каскада се стига до активация на NFkB, MAPK8/JNK, AP-1 и Caspase-3. Това на свой ред повлиява процесите на апоптоза и клетъчна пролиферация (1, 2, 4).

Първоначалните проучвания на генетичните полиморфизми в цитокиновите гени имат за цел да установят дали и доколко те са свързани с етиологията на системния лупус. Впоследствие фокусът се измества към установяването на тяхната роля за тежестта и прогресията на заболяването, а нова насока е значението им за провеждане на ефективно лечение (3, 5).

Тумор некротизиращият фактор алфа (TNF-α) е основен медиатор във ревматологичните заболявания, тъй като участва в остро-фазовия отговор. TNF-α активира секрецията на IL-1, IL-6, IL-10, простагладин E2 PGE2, играе ролята на хемоатрактант за неутрофилите, води до експресия на адхезионни молекули и стимулира фагоцитозата. In vivo проучвания показват, че UVB лъчите предизвикват освобождаване на TNF-α от човешките кератиноцити и фибробласти (1, 2). Генът на TNF-α е с 12 полиморфизма, които имат значение за неговата транскрипция и експресия и участват в патогенетичното развитието на СЛЕ, ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит и др. Изследванията на българската популация не успяват да потвърдят ролята на тези полиморфизми за възникването на СЛЕ при българските пациенти поради ниската им популационна честота (1). Резултатите относно асоциацията на полиморфизмите в TNF-α гена и възникването на СЛЕ се доближават повече до тези, получени за азиатски популации, отколкото до европейски. Не е установена значима роля на тези полиморфизми по отношение на прогресията и тежестта на СЛЕ в българската популация (1, 2).

Интерлевкин 10 (IL-10) е мощен инхибитор на моноцитно/ макрофагиалното активиране и блокира експресията на провъзпалителните цитокини като TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 и IL-12 (3, 4). Механизмите на тези взаимодействия все още не са изяснени. IL-10 има стимулиращ ефект върху производството на B-клетки и автоантитела. При СЛЕ съществува корелация между повишените нива на IL-6 и IL-10, предполагащи съществената им роля във възпалителния процес (1). Опити върху мишки показват, че IL-10 играе централна роля в патогенезата и обострянето на СЛЕ. Полиморфизмите в гена на IL-10 са силно асоциирани с възникването на СЛЕ като същевременно допринасят за половия диморфизъм на заболяването (1).

Интерлевкин 6 (IL-6) индуцира диференциацията на B-клетките в плазматичните клетки, хиперактивността и секрецията на антитела, а също така улеснява T-клетъчната пролиферация, диференциацията на цитотоксичните T-клетки и локалното възпаление. TNF-α и IL-1 могат да индуцират продукцията на IL-6 (1, 4). При пациенти със СЛЕ са наблюдавани завишени нива на IL-6 и РНК и на IL-6-протеини, като серумните нива на TNF-α и IL-6 се считат за чувствителни маркери по отношение на обострянето на заболяването (1, 2). Полиморфизмите в гена на IL-6 имат значение за развитието на СЛЕ и се свързват с присъствието на анти-ANA антитела в серума, фоточувствителността и пеперудообразния еритем при болните. Подобно на полиморфизмите в IL-10 гена, и те допринасят за половия диморфизъм (1, 2).

Проучванията върху български пациенти със СЛЕ установяват водеща роля на полиморфизмите в TNF-α, IL-10 и IL-6 гените за възникването на заболяването (1, 3).

Въпреки безспорната роля на Интерферони тип I (IFN тип I) в патогенезата на СЛЕ, тези цитокини не са проучени в българската популация. IFN тип I стимулират пролиферацията и диференциацията на B-клетки в антитяло-секретиращи плазмоцити и диференциацията на незрели моноцити в антиген-презентиращи дендритни клетки. Дендритни клетки са способни да активират автореактивни лимфоцити и да промотират продукцията на автоантитела. Изброените функции на IFN тип I, заедно с нарушеното очистване на апоптотични остатъци при пациенти със СЛЕ, промотират формирането на имунни комплекси, които са индуктори на IFN тип I. По този начин, неадекватната продукция на IFN и/или неспособността да се потиснат ефектите от активацията на

сигналния път могат да инициират верига на положителна обратна връзка, което води до персистиране на автоимунния отговор (13).

Между наличието на антитела срещу двойноверижна DNA и антирибонуклеопротеинови антитела и активността на IFN тип I сигналния път съществува силна връзка при пациентите със СЛЕ (6, 8). Вече е разкрит специфичен IFN "генен почерк" на увеличена транскрипционна активност на селектирани IFN–индуцируеми гени при голям брой пациенти със СЛЕ и срещащ се сред няколко пациентски кохорти със заболяването (9).

Основният източник на IFN тип I са плазмоцитоидните дендритни клетки (pDCs), които улавят имунни комплекси, съдържащи DNA/RNA-фрагменти, чрез Fc gamma рецептора IIA (CD32A). Улавянето на DNA/RNA-фрагменти активира вътреклетъчните Тол-лайк рецептори (TLRs - TLR7 и TLR9), които имат афинитет към нуклеинови киселини. Активирането на TLRs тригерира продукцията на IFN тип I (6, 10).

Семейството на IFN тип I включва 13 IFN-α субтипа, IFN-β, IFN-delta-δ, IFN-ε, IFN-κ и IFN-o. IFN тип I и двата рецептора за IFN-α (IFNAR1 и IFNAR2) оформят функционален IFNAR комплекс, което води до фосфорилирането на STAT1 и STAT2-сигналните молекули. Фосфорилираните STAT1 и STAT2, заедно с IFN–регулиращ фактор 9 (IRF9) се транслоцират в ядрото и подтикват активацията на IFN-стимулирани елементи на имунен отговор (ISRE). ISRE промотира транскрипцията на множество IFN-стимулирани гени, което води до производство на проинфламаторни и имуномодулиращи протеини, ангажирани във вродения имунен отговор (6, 9, 17).

Активирането на IFNAR-комплекса опосредства индуцирането на ISRE да стимулира произвеждане на по-големи количества IFN тип I и това води до амплифициране на интерфероновия отговор (11, 12).

Макар че IFN I може да промени функциите на клетките от миелоидната и лимфоцитна линии по начин, който е характерен за много от имунологичните модификации, наблюдавани при пациенти със СЛЕ, все пак е трудно да се определи дали тези ефекти на IFN I имат директен патогенен потенциал върху заболяването (15).

Проучвания с гризачи, изследващи ролята на IFN-I в контекста на хроничен лимфоцитен хориоменингит с вирусна генеза, предоставят модел за патогенния потенциал на персистиращо високи стойности на IFN I при пациенти със СЛЕ (6, 13, 14). При тези мишки, блокадата на IFN-I води до потискане на патологично активираната имунна система и до възстановяване на архитектониката на увредената тъкан. Според тези данни патологично повишените и персистиращи във времето концентрации на IFN-I при пациенти със СЛЕ също имат патогенен ефект (13,14).

Съществуват достатъчно данни от проучвания в подкрепа на патогенната роля на IFN-α в два таргетни органа и системи, които най-силно се асоциират с болестността и смъртността при пациенти със СЛЕ: бъбрек и сърдечно-съдова система (16). pDCs преобладават в биопсичен материал от бъбреците на пациенти с мембранопролиферативен гломерулонефрит, а също и IFN-alpha транскрипти присъстват в биопсичния материал при тези пациенти. Данните от лупусни модели на гризачи демонстрират, че IFN-α е способен да ускори прогресията на болестта и да доведе до бъбречно увреждане. IFN-α също уврежда подоцитите и индуцира производството на хемокини, които са отговорни за рекрутирането на възпалителни клетки, най-вече неутрофили в бъбречната и други засегнати тъкани (16). В подкрепа на хипотезата, че IFN-α има патогенна роля в ускореното развитие на атеросклероза при лупус, са данните, представени от няколко автори (17, 18, 19). IFN-α инхибира продукцията или "оцеляването" на ендотелни прогениторни клетки, които имат важна роля при възстановяването на съдовата стена. IFN-α има принос и в патологията на централната нервна система при лупус. Невротоксичните лимфоцити могат да бъдат активирани от IFN-α и да медиират увреждането на ЦНС посредством своите токсични ефекти върху астроцитите (20). Данните от in vitro изследвания и данните от модели на гризачи са в подкрепа на голямото разнообразие от патогенни ефекти на IFN-α, които с

голяма вероятност допринасят за много от функционалните промени в имунната система, характеризиращи СЛЕ и индиректно за тъканните и органни прояви на болестта (20).

Маркерите, които обвързват активността на интерфероновата система с болестната активност, могат да бъдат от полза при селектирането на пациенти, подходящи за лечение с нови разработвани лекарствени средства, потискащи IFN тип I сигналния път (3).

Значението на различните цитокини в патогенезата на СЛЕ е безспорна, но има неизяснени аспекти за ролята им в патогенезата на заболяването, което изисква тяхното допълнително проучване.

Литература:

1. Дурмишев Л., З. Каменарска, М. Христова, А. Винков, „Имуногенетика на системния лупус еритематодес“, 2012 г, Брой 5, 12-3.
2. Дурмишев А., Lupus erythematosus. В „Дерматология и сексуално предавани болести“, П/р на Н. Б. Златков, София, МИ АРСО, 1997; 317-25.
3. Иванова М., Р. Стоилов, Р. Рашков и др., „Системен цитокинов профил при болни със системен лупус еритематодес: повишена продукция на проинфламаторни цитокини (Тн1) и намалена продукция на имунорегулативни (TREG) цитокини“, сп. Ревматология, VoI XXII, № 1/2014 г, стр 43-51.
4. Manuel R., Yh. Rodríguez, K. Joan Leon and al., ”Cytokines and inflammatory mediators in systemic lupus erythematosus”, EMJ Rheumatology, 2018 , 5|1|: 83-92.
5. Oon S. et al. “Systematic review, and meta-analysis of steroidsparing effect, of biologic agents in randomized, placebo-controlled Phase 3 trials for systemic lupus erythematosus”. Semin Arthritis Rheum. 2018. [Epub ahead of print].
6. Riggs M., R. Hanna, B. Rajan et al., „Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus“, Lupus Sci Med. 2018; 5(1).
7. Sthoeger Z., M. Lorber,У. Tal et al., „Anti-BLyS treatment of 36 Israeli Systemic Lupus Erythematosus patients“, Isr Med Assoc J. 2017 Jan;19(1):44-48.
8. Bauer J., M. Petri, F. Batliwalla et al.,”Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity“,Arthritis Rheum., 2009 Oct; 60(10): 098-107.
9. Crow M., „Type I interferon in the pathogenesis of lupus”, J Immunol., 2014 Jun 15;192 (12):5459-68.
10. Laing K., C. Secombes,“Chemokines”, Comp Immunol, May 2014, 3;28(5): 443-60.
11. Dominguez-Gutierrez P., A. Ceribelli, M. Satoh et al. “Elevated signal transducers and activators of transcription 1 correlates with increased C-C motif chemokine ligand 2 and C-X-C motif chemokine 10 levels in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus”, Arthritis Res Ther, 2014; 16(1): R20.
12. Mélik-Parsadaniantz St. and W.Rostène, „Chemokines and neuromodulation“, July 31, 2008, Vol 198, Issues 1-2, 62-68.
13. Bauer J., M.Petri, F. Batliwalla et al.,”Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity“,Arthritis Rheum., 2009 Oct;60(10): 3098 -107.
14. Mélik-Parsadaniantz St. and W.Rostène, „Chemokines and neuromodulation“, July 31, 2008, Vol 198, Issues 1-2, 62-68.
15. Zlotnik A, O.Yoshie, “The chemokine superfamily revisited”, Immunity, 2012 May 25; 36 (5):705-16.
16. Marie M., H. Habib,“Urinary CXCL10: a marker of nephritis in lupus patients”, Reumatismo, 2014 Mar 17;65(6):292-7.

17. Banchereau R., S. Hong, B. Cantarel et al.,"Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients", Cell. 2016 Apr 21;165(3):551-65.
18. Le Y., Y. Zhou, P. Iribarren, J.Wang, "Chemokines and chemokine receptors: their manifold roles in homeostasis and disease", Cell Mol Immunol., 2004 Apr;1(2):95-104. 12.Graham G., M. Locati, A. Mantovani et al., "The biochemistry and biology of the atypical chemokine receptors", Immunol Lett. 2012 Jul 30;145(1-2):30-8.
19. Connelly K., K. Rangi, M. Molla et al., "Longitudinal association of type 1 interferon-induced chemokines with disease activity in systemic lupus erythematosus", in Scientific Reports, DOI:10.1038/s 41598-018-20203-9.
20. Saul A., L. Jian, I. Kira et J. Mosher," The aging systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function", Nature. 2011, Sep 1; 477(7362): 90–94.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЗНАЧЕНИЕ НА CCL2 , CXCL10 , CCL19 ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИСТЕМЕН ЛУПУС ЕРИТЕМАТОДЕС (СЛЕ)

Димитър Клинканов, Мариела Генева-Попова
Медицински университет - Пловдив,
Катедра по Пропедевтика на вътрешните болести

CLINICAL UTILITY OF CCL2 , CXCL10 , CCL19 IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

Authors – Dimitar Klinkanov , Mariela Geneva-Popova
Medical University – Plovdiv,
Department of Propedeutics of Internal Medicine

Abstract : Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex autoimmune disease characterized by unpredictable flares of disease activity and irreversible damage to multiple organ systems. Here we present a literary review of the role of several interferon (IFN) type I – induced chemokines (CCL2 , CXCL10 , CCL19) as biomarkers of disease activity in SLE. A number of studies have confirmed the correlation between the serum levels of the aforementioned IFN type I – induced chemokines and disease activity in SLE. A validated composite score (IFN-CK) of the three type I interferon-induced chemokines (CCL2 , CXCL10 and CCL19) has been showing a strong association with the disease activity , measured by using SLEDAI/SLEDAI-2K. The results that are analyzed in this literary review reveal the clinical utility of the measurement of serum levels of CCL2 , CXCL10 and CCL19 as biomarkers of SLE disease activity and predictors of a future lupus flare.
In conclusion , monitoring serum levels of CCL2 , CXCL10 and CCL19 in SLE may improve assessment of current disease activity , the prediction of future flare , and overall clinical decision-making.
Key words : Systemic lupus erythematosus (SLE) , IFN type I – induced chemokines , CCL2 , CXCL10 , CCL19 , disease activity , IFN-CK , lupus flare , clinical utility

Системният лупус еритематодес (СЛЕ) е хронично възпалително автоимунно заболяване , характеризиращо се с наличието на автоантитела срещу нуклеарни антигени, с образуване на имунни комплекси и с развитието на системен васкулит. Органите, които могат да бъдат засегнати при СЛЕ , включват кожа, стави, бели дробове, сърдечно-съдовата система, хемопоетичния апарат, бъбреците и централната и периферна нервна система. Болестта засяга приблизително 0,1% от населението, като съотношението между жени и мъже по отношение на заболеваемостта е 9:1 в полза на жените. Факторите, допринасящи за стартирането и прогресията на заболяването , не са добре изяснени; има доказана генетична предиспозиция, както и доказано влияние на фактори на околната среда и хормонално влияние. СЛЕ трудно се диагностицира, ходът на болестта се характеризира с трудно предвидими периоди на обостряния и ремисии. Следователно съществува крещяща нужда

от разработването на биомаркери, които да улеснят поставянето на диагнозата и да подобрят оценката на болестната активност и органното увреждане.

Мониторирането на болестната активност при СЛЕ може да бъде много трудна задача, а обостренията на заболяването са непредвидими по отношение на тяхната честота и тежест. Някои клинично-лабораторни изследвания като anti-dsDNA антителата, нивата на фракциите на комплемента и скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ) често се считат като потенциални маркери за болестната активност при СЛЕ. Въпреки това, съществува значителна несигурност по отношение на ползата от тези изследвания при оценяне активността на СЛЕ. Няколко лонгитудинални проучвания не успяват да утвърдят гореспоменатите маркери като надеждни при оценка на активността (Esdaile JM et al. , 1996 ; Illei GG et al. , 2004 ; Liu CC et al. , 2005). Други проучвания , изследващи други потенциални маркери за активност , до момента не предоставят категорични сведения и следователно все още нито един биомаркер за болестна активност не е валидиран.

Интерфероновият (IFN) тип I сигнален път е дисрегулиран при СЛЕ и представлява източник на потенциални лупусни биомаркери. Bauer et al. както и други колективи идентифицират група гени, регулирани от IFN тип I (т.нар. интерферонов генен почерк) , които са с повишена екпресия в клетки в периферна кръв при над 50% от случаите с лупус при възрастни и при болшинството от педиатричните пациенти с лупус. Интерфероновият генен почерк корелира с болестната активност при настоящата визита и с наличието на някои тежки усложнения – бъбречни , ЦНС, имунологични.

Bauer et al. (2006) анализират 30 пациенти със СЛЕ и идентифицират няколко регулирани от интерферона хемоатрактантни цитокини (хемокини), чиито концентрации са повишени в серума на пациенти с лупус. Нивата на тези хемокини сигнификантно корелират с нивата на болестна активност и с някои клинично-лабораторни изследвания (СУЕ , нисък комплемент , наличие на anti-dsDNA антитела, левкопения и др.) и се оформят като по-сензитивен маркер за активирането на интерфероновия сигнален път в сравнение с интерфероновия генен почерк. Други автори също наблюдават повишени нива на тези хемокини в кръвта на пациенти със СЛЕ (Lit LC et al. , 2006 ; Vila LM et al. , 2007).

През 2009 година Bauer et al. изследват серумните нива на три хемокина: CCL2 (MCP-1), CXCL10 (IP-10) и CCL19 (MIP-3b) при 267 пациенти със СЛЕ, проследени за едногодишен период. Резултатите от това проучване с голяма степен на убедителност доказват наличието на корелация между нивата на хемокините и болестната активност при СЛЕ.

В проучването е оценена степента на корелация между нивата на изброените хемокини и SLEDAI-индекса, валидиран клиничен индекс за оценка на болестна активност. Нивата на CXCL10 и CCL19 са сигнификантно завишени при пациенти с активно заболяване (дефинирано като SLEDAI >=6, n=76) в сравнение с нивата им при пациенти с неактивен СЛЕ (SLEDAI<=2 , PGA=0 , n=105) , докато нивата на CCL2 не показват такова сигнификантно увеличение. Хемокиновият скор (композитен скор, изведен от серумните нива на трите изследвани хемокина) също е сигнификантно по-висок при пациентите с активен СЛЕ в сравнение с тези с неактивно заболяване.

Групата пациенти с високи нива на хемокини съдържа в себе си по-голям дял пациенти с активна болест в сравнение с групата пациенти с ниска нива на хемокини. В проучването се доказва сигнификантна корелация с някои лабораторни показатели като СУЕ, нива на anti-dsDNA-антитела, нива на комплемента, левкоцитен брой.

Единствената орган-специфична проява, която сигнификантно присъства в групата пациенти с високи нива на хемокини, е кожното засягане.

Обобщавайки наличните данни се заключава, че хемокиновите нива служат успешно като биомаркери за оценка на моментна болестна активност при СЛЕ.

Хемокиновите нива при пациенти със активен СЛЕ се влияят от прилаганата терапия с кортикостероиди и имуносупресивни средства. В проучването на Bauer, J. W. et al. (2009) авторите сравняват хемокиновите нива отделно при пациенти с активен лупус и

при пациенти с неактивен. Според получените резултати няма сигнификантна разлика в нивата на хемокините между групите пациенти с активна болест, получаваща високи дози преднизолон (повече от 10 мг дневно) и групата пациенти, която не се лекува с преднизолон. Единствената сигнификантна разлика , която Bauer, J. W. et al. (2009) откриват , е в нивата на хемокините при пациенти с неактивна болест , които се лекуват с високи дози преднизолон (повече от 10 мг дневно) , сравнени с нивата на хемокините при неактивни пациенти , които не се лекуват с преднизолон. Анализирайки тези резултати , ние считаме, че е необходимо провеждане на повече проучвания, оценяващи влиянието на кортикостероидното лечение върху нивата на CCL2 , CXCL10 и CCL19 при болни със СЛЕ .

Анализирайки резултатите в лонгитудинален аспект , Bauer, J. W. et al. (2009) установяват, че нивата на CCL2 , CXCL10 и CCL19 се повишават във времето между визитата преди обострянето и визитата при самото обостряне, дефинирано като повишаване на SLEDAI с 3 или повече единици. При анализираните болни се наблюдава и обратната зависимост – нивата на хемокини спадат при намаляване на болестната активност във времето (анализирани са пациентите, които показват редукция на болестната активност, намаление на SLEDAI с 3 или повече в две последователни визити).

Според Bauer, J. W. et al. (2009) интерпретацията на динамиката в хемокиновите нива може да послужи като предиктивен фактор за предстоящо обостряне на болестта. Авторите са стигнали до това заключение, взимайки под внимание само групата пациенти с ниска активност на заболяването (SLEDAI <=4) и разделяйки я на три групи: група с високи нива на хемокини, група с интермедиерни нива на хемокини и група с ниски нива на хемокини. Анализът доказва, че пациентите с ниска болестна активност , но с високи нива на хемокини , са със сигнификантно повишен риск от бъдещо обостряне на заболяването. Този извод е особено показателен за групата пациенти с високи нива на хемокините (без данни за активен лупусен нефрит при изходната визита), които са с повишен риск от обостряне на заболяването с основен таргет бъбреците.

Connelly et al. (2018) изследват серумните нива на гореспоменатите три хемокина (отново с въвеждането на композитен скор IFN-CK) и проучват корелацията им с болестната активност при 109 пациенти със СЛЕ. В проучване, продължаващо повече от три години, пациентите са проследявани през три- до шестмесечни интервали. Използвайки валидиран композитен скор, формиран на базата на серумните концентрации на IFN-индуцираните хемокини в мултиетническа проспективно проследявана кохорта на пациенти със СЛЕ, авторите демонстрират значима лонгитудинална асоциация между този маркер на IFN тип I активност (IFN-CK) и болестната активност при СЛЕ. Според авторите степента на връзката между болестната активност и IFN-CK-скора подчертано варира при различните пациенти, като при някои пациенти има висока конкордантност, а при други – не се установява връзка между двете променливи величини.

Няколко завършени проучвания доказват асоциация между IFN тип I системата и болестната активност при СЛЕ (Bauer JW et al. , 2006 ; Bauer, J. W. et al. , 2009 ; Fu, Q. et al. , 2008 , и др.). Недостатък в тези проучвания е, че много малко от тях имат лонгитудиналния дизайн, необходим за изследване на флуктуациите на нивата на хемокините във времето и в зависимост от промените на болестната активност.

Съществуват публикации на автори, които в лонгитудинален план не намират връзка между нивата на хемокини, свързани с IFN тип I активност , и активността на СЛЕ. В обширно лонгитудинално проучване, касаещо педиатричен СЛЕ , не е открита сигнификантна връзка между интерфероновите транскрипционни почерци и болестната активност, проследена във времето (Banchereau, R. et al. , 2016).

В проучването на Connelly et al. (2018), използвайки метода GEE (general estimating equation), се демонстрира, че повишението в активността на IFN тип I системата, измерено чрез IFN-CK скор, е асоциирано с увеличение на SLEDAI-индекса. Това подкрепя предишни наблюдения, според които пациенти с високи концентрации на IFN-индуцираните хемокини на изходната визита са по-уязвими за обостряне в рамките на

следващата една година и според които IFN-CK скорът се покачва в момент на обостряне (Bauer et al. , 2009) . Проучването на Connelly et al. надгражда информацията върху предишни трудове, свързващи IFN-CK с болестната активност, като прави анализ по двойки на лонгитудинални данни от нивата на биомаркерите и на клинични данни и по този начин по-добре разкрива асоциацията между флуктуациите в IFN-CK и SLEDAI при различните пациенти, като същевременно дава добра информация за наличните корелации при отделните пациенти. Анализът по категории също представя данни, според които пациентите в групата с висок IFN-CK скор имат по-високи стойности на маркерите за активност на заболяването, проследени във времето, включително по-висок AMS (Time-Adjusted Mean SLEDAI), понижени нива на комплемента и по-високи стойности на anti-dsDNA-автоантителата.

Connelly et al. правят важното откритие, че съществува широк диапазон на конкордантност (измерена чрез въвеждането на корелационен коефициент на Пиърсън) между IFN-CK и SLEDAI при различните пациенти, като при някои пациенти покачването или спадът на някоя от променливите неминуемо се съпътства от отклонение в същата посока на другата променлива , докато при други пациенти тази взаимовръзка напълно отсъства.

Интерес представлява фактът , че степента на конкордантност е по-голяма при пациенти с ниски IFN-CK скорове и по-малка активност на заболяването. Едно възможно обяснение за това е ефектът, упражняван от глюкокортикостероидите върху експресията на CCL2, CCL19 и CXCL10 в отговор на действието на IFN тип I. Индуцирането на тези хемокини от IFN тип I се медиира от промотори , които са силно чувствителни към глюкокортикостероиди, като например нуклеарен фактор каппа-B.

В заключение, K. L. Connelly et al. (2018) успяват да потвърдят лонгитудинална взаимовръзка между серумната концентрация на IFN тип I-индуцираните хемокини и болестната активност при СЛЕ. Важно е да се отбележи , че IFN тип I-индуцираните хемокини се откриват при 100% от пациентите , за разлика от много други цитокини, които се откриват само при част от пациентите. Данните от това научно изследване също разкриват съществуването на подгрупи от пациенти с широко вариабилна степен на конкордантност между IFN-CK скора и SLEDAI, което показва , че връзката между IFN-CK и болестната активност съществува само при някои пациенти. Тези данни служат допълнително в подкрепа на потенциала на IFN тип I-индуцираните серумни проинфламаторни протеини да идентифицират субгрупа пациенти с активно заболяване и активирана IFN тип I система (значително по-добър потенциал от този на IFN-индуцираните генни почерци). Тези открития могат да са от значителна важност при стратифицирането и селектирането на пациенти , обсъждани да бъдат включени на терапия със средства , таргетиращи IFN тип I системата.

В България хемокините CCL2 , CXCL10 и CCL19 не се изследват рутинно, въпреки безспорните доказателства от последните години за ролята им като предиктори за хода на СЛЕ. Поради това е необходимо да се проведат проучвания върху по-голям брой пациенти със СЛЕ, проследени в динамика, за да може да се състави прогностичен модел, адаптиран за българските болни.

Използвана литература :

1. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, MacKenzie T, Li Y, Danoff D. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. Arthritis Rheum. 1996; 39(3):370–378.
2. Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus: II. Markers of disease activity. Arthritis Rheum. 2004; 50(7):2048–2065.
3. Liu CC, Manzi S, Ahearn JM. Biomarkers for systemic lupus erythematosus: a review and perspective. Curr Opin Rheumatol. 2005; 17(5):543–549.

4. Bauer JW, Baechler EC, Petri M, Batliwalla FM, Crawford D, Ortmann WA, et al. Elevated Serum Levels of Interferon-Regulated Chemokines Are Biomarkers for Active Human Systemic Lupus Erythematosus. PLoS Med. 2006; 3(12):e491.
5. Bauer, J. W. et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: A validation study. in Arthritis Rheum **60**, 3098–3107 (2009).
6. Lit LC, Wong CK, Tam LS, Li EK, Lam CW. Raised plasma concentration and ex vivo production of inflammatory chemokines in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2006; 65:209–215.
7. Vila LM, Molina MJ, Mayor AM, Cruz JJ, Rios-Olivares E, Rios Z. Association of serum MIP-1alpha, MIP-1beta, and RANTES with clinical manifestations, disease activity, and damage accrual in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2007; 26(5):718–722.
8. K. L. Connelly, R. Kandane-Rathnayake, M. Huq, A. Hoi, M. Nikpour & E. F. Morand Longitudinal association of type 1 interferon-induced chemokines with disease activity in systemic lupus erythematosus. Sci Rep (2018)
9. Pietila, T. E. et al. Multiple NF-kappaB and IFN regulatory factor family transcription factors regulate CCL19 gene expression in human monocyte-derived dendritic cells. J Immunol **178**, 253–261 (2007).
10. Fu, Q. et al. Association of elevated transcript levels of interferon-inducible chemokines with disease activity and organ damage in systemic lupus erythematosus patients. in Arthritis Research & Therapy **10**, R112 (2008).
11. Banchereau, R. et al. Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients. Cell **165**, 1548–1550 (2016).

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

КЛИНИКО- ДИАГНОСТИЧНИ АСПЕКТИ НА ПРЕМЕНСТРУАЛНИЯ СИНДРОМ

Росица Якимова[1] , Милена Пандова [1], Даниил Апталидис [1], Мария Стоянова [2]

[1] Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия "Св. Наум", София, България

[2] Център за психично здраве "Проф. Н. Шипковенски", София, България

CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF PREMENSTRUAL SYNDROME

Rossitza Iakimova[1], Milena Pandova[1], Daniil Aptalidis[1], Maria Stoyanova[2]

[1]Hospital for active treatment in neurology and psychiatry "Sveti Naum", Sofia, Bulgaria

[2] Mental health centre "Prof. N. Shipkovenski", Sofia, Bulgaria

Abstract

Introduction: Certain premenstrual symptoms, also known as premenstrual satellites or subthreshold premenstrual syndrome (sPMS), are registered in around 80% of women in the general population. 40% of them however, report symptoms, which significantly impair their health status as well as their relationships at home and at work place. These cases suggest diagnosis of premenstrual syndrome (PMS). Unfortunately, clinicians do not always manage to judge when these symptoms are natural part of the premenstrual period of women in fertile age and when treatment with medication is required.

Aim: To compare the expression of the manifested PMS with the usual premenstrual sensations.

Material and methods: A PMS screening tool was applied to 305 randomly selected mentally and gynecologically healthy women between 22 and 48 years of age. For the purpose of accurate assessment, the scale items were divided into psychological and somatic type. The study design was approved by the ethics committee of "MHATNP St. Naum". The data was analyzed by means of SPSS v13.0.

Results: PMS was registered in 98 (32.1%) of the study population. The rest of them (N=207; 67.9%) reported only isolated symptoms that did not reach syndromal level. The most common psychological symptoms in both groups were irritability, fatigue and increased appetite, but the complete syndrome was associated with an increase in their severity ($p<0.001$) and furthermore by the addition of anxiety, mood swings, sadness, fatigue and appetite changes. Of the somatic symptoms, most common in both groups were breast tension and tenderness, abdominal bloating and headache. As with psychological symptoms, the manifested PMS was associated with higher symptom severity ($p<0.001$). In the PMS group the prevalence of psychological and somatic symptoms was almost equal (54.2%/45.8%), whilst in women without the syndrome the somatic

symptoms were considerably more common (15.6%/84.4%). The prevalence of each symptom type between the groups was statistically significant (p <0.001).
Conclusion: Our results reveal that before menstruation most women experience predominantly somatic symptoms that do not reach syndromal level, but are natural part of the menstrual cycle. The addition of psychological symptoms to habitual premenstrual sensations, as well as higher severity of both somatic and psychological complaints, are typical of the fully premenstrual syndrome.
Keywords: subtreshold premenstrual syndrome, premenstrual syndrome

Въведение

Пременструалният синдром (ПМС) е съвкупност от емоционални, телесни и поведенчески симптоми, които възникват в края на лутеалната фаза на менструалния цикъл и изчезват с началото на менструацията или малко след това. Изявява се регулярно в менструалните цикли и подчертано пречи на работата, социалните дейности и връзките. За разлика от клинично разгърнатия ПМС, при повечето жени се явяват леки циклични и преходни промени по време на менструалния цикъл, обичайно преди менструация и изчезват с появата ѝ. Те са наричани „пременструални спътници“ или подпрагов пременструален синдром и се считат за нормални (Woods, 1982; Takeda, 2006). Това най-често са промени в настроението, тревожност, промени в съня и апетита, телесни оплаквания като леки коремни болки, главоболие, чувствителност на гърдите и сърцебиене. Жените ги възприемат като нормална част от жизнения си опит в репродуктивна възраст. За разграничаването му от ПМС е важно оплакванията да не вредят на ежедневните дейности и взаимоотношения (Endicott, 1996; Kessel, 2000). Отделни пременструални симптоми се регистрират при приблизително 60-80% от жените в общата популация (Rasheed, 2003; Hargrove, 1982; Jarosz, 2017), но при 20-40% от тях те значително увреждат общото им здравословно състояние, както и взаимоотношенията им у дома или на работното място (Sveindorttir, 2000; Connolly, 2001; Matsumoto, 2013). Тези случаи предполагат поставянето на диагноза пременструален синдром. За съжаление клиницистите не винаги успяват да преценят кога оплакванията са естествена част от пременструалния период на жените във фертилна възраст и кога налагат провеждане на медикаментозно лечение. Това насочи и нашия интерес към този проблем, още повече, че в България той не е бил обект на изследване до момента.
Нашият екип си постави за цел да провери честотата на подпрагов и разгърнат ПМС в набрана на произволен принцип извадка българки във фертилна възраст, както и да сравни проявите на разгърнатия ПМС с обичайните пременструални усещания.

Материал и методи

Скала за скрининг на ПМС беше приложена на 305 подбрани на случаен принцип в амбулаторни условия психично и гинекологично здрави жени. Необходими условия за включване в изследването бяха възраст между 18г. и 50г. (фертилна възраст) и редовен менструален цикъл с продължителност между 21 и 35 дни. Изключени от изследването бяха пациентки с актуално или в предшестващите 3 месеца кърмене; хистер- и/или овариектомия, или други гинекологични състояния (маточни кръвотечения, хормонално обусловени гинекологични болести); употреба на контрацептиви; прием на хормонални препарати с потенциално въздействие върху физиологичната цикличност на женските полови хормони. Въпросникът, използван за оценка на наличието и тежестта на ПМС е изготвен въз основа на Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST) (Steiner, 2003). В него са включени 19 въпроса, оценяващи психологичните и телесни симптоми и 1 въпрос за

оценка на функционирането. Необходимо условие при попълването му е идентифицираните симптоми да персистират в двете седмици преди мензис през последната една година. Утвърдителен отговор на въпрос за наличие на конкретен симптом изисква описателно уточняване на тежестта му като лек, умерено изразен или тежък. Дизайнът на проучването беше предварително одобрен от етичната комисия към МБАЛНП „Св. Наум“.

Статистически анализ

За статистическата обработка на данните беше използван специализираният статистически пакет SPSS версия 13.0. За описание на разпределението на търсените променливи бяха използвани дескриптивен и честотен анализ. За сравнение на групите използвахме тест на Mann-Whitney. Използваното гранично ниво на значимост беше = 0,05.

Резултати

В проучването участваха общо 305 жени, 45 отпаднаха поради неточности в попълването на въпросника, неудобство да споделят наличен психиатричен проблем по време на анкетирането, възраст извън предварително заложената в критериите за набиране на участници. При 98 от изследваните жени (32,1%) беше регистриран ПМС. При останалите 207 (67,9%) бяха наблюдавани отделни симптоми, които обаче не достигаха синдромно ниво. При малка част от жените без ПМС (6,3%) липсваха каквито и да било симптоми. При повечето жени (93,7%) имаше прояви, определени като нормално пременструално неразположение.

При жените с подпрагов ПМС бяха установени следните основни психологични симптоми: раздразнителност (49,7%), влечение към приемане на сладки храни (47,7%), повишен апетит (58,5%), умора (43,5%) (Таблица 1). По отношение на телесните симптоми 81,1% от жените в групата без ПМС съобщаваха за напрежение в гърдите и болезненост при допир, 74,4% усещаха подуване на корема, 41,1% от всички жени имаха главоболие, 35,3% съобщаваха за покачване на теглото (Таблица 2). Съотношението психологични и телесни симптоми беше 15,6% : 84,4%.

При жените с разгърнат ПМС най-чест от психологичните симптоми беше раздразнителността (87,8%), следвана от уморяемостта (79,6%), променливото настроение (76,5%), тъгата (78,7%), разсеяността (60,2%) и тревожността (70,4%). Раздразнителността беше леко изразена при 28,6% от изследваните лица, докато при останалите жени тя беше умерена (32,7%) или тежка (26,5). Промени в апетита бяха регистрирани при 79,6% от жените, като при 20,4% те бяха леко изразени, при 10,2% умерени и при 27,6% тежки. Влечение към поемане на сладки храни имаха 69,4% от участничките. Промени в съня имаха 42,9%. Отчаяние и апатия имаха съответно 35,7% и 30,6% от изследваните лица (Таблица 1). От телесните симптоми напрежение в гърдите и болезненост при допир имаше при 81,6% от участничките, като при 17,3% те бяха леко изразени, при 38,8% умерено, а при 25,5% тежко; 84,7% от жените усещаха подуване на корема, като при 17,3% от изследваните то беше леко изразено, при 42,9% умерено, а при 24,5% тежко. Главоболие имаха 54,1% от жените, следвано от разтреперване при 43,9% и промени в теглото при 49%. Болки в ставите се явяваха при 29,6%, болки по мускулите при 28,6% и сърцебиене при 14,3% от жените (Таблица 2). Съотношението на телесни и психологични симптоми беше 51,5% : 48,5%.

При сравнение на двете групи се установи, че най-честите психологични симптоми и в двете групи бяха раздразнителност, умора и повишен апетит, като при жените с разгърнат ПМС тежестта им нарастваше статистически значимо ($p<0,001$). Напрежение и болезненост в гърдите, подуване на корема и главоболие бяха най-често регистрираните телесните симптоми и за двете групи. ПМС беше свързан с по-тежка изява на оплакванията

(p<0,001). При сравнение на двете групи по отношение на съотношението на психологични и телесни симптоми беше регистрирана статистически значима разлика в честотата на всеки от двата вида симптоми (p<0,001).

Таблица 1. Процентно разпределение на психологичните симптоми за групите с ПМС и без ПМС и сравнителен анализ на тежестта им.

Психологични симптоми		без ПМС N/%	с ПМС N/%	p	Психологични симптоми		без ПМС N/%	с ПМС N/%	p
Тъга	Няма	153/73,9	21/21,4	**<0,001**	Разсеяност	Няма	146/70,5	39/39,8	**<0,001**
	Леко	36/17,4	37/37,8			Леко	36/17,4	28/28,6	
	Умерено	14/6,8	27/27,6			Умерено	19/9,2	21/21,4	
	Тежко	4/1,9	13/13,3			Тежко	6/2,9	10/10,2	
Раздразнителност	Няма	104/50,2	12/12,2	**<0,001**	Умора	Няма	117/56,5	20/20,4	**<0,001**
	Леко	42/20,3	28/28,6			Леко	54/26,1	26/26,5	
	Умерено	51/24,6	32/32,7			Умерено	23/11,1	30/30,6	
	Тежко	10/4,8	26/26,5			Тежко	13/6,3	22/22,4	
Променливо настроение	Няма	154/74,4	23/23,5	**<0,001**	Промени в апетита	Няма	86/41,5	20/20,4	**<0,001**
	Леко	41/19,8	20/20,4			Леко	54/26,1	10/10,2	
	Умерено	12/5,8	35/35,7			Умерено	31/15,0	41/41,8	
	Тежко	0/0,0	20/20,4			Тежко	36/17,4	27/27,6	
Тревожост	Няма	188/90,8	29/29,6	**<0,001**	Влечение към поемане на сладки храни	Няма	108/52,2	30/30,6	**<0,001**
	Леко	15/7,2	33/33,7			Леко	39/18,8	11/11,2	
	Умерено	4/1,9	26/26,5			Умерено	33/15,9	35/35,7	
	Тежко	0/0,0	10/10,2			Тежко	27/13,0	22/22,4	
Отчаяние	Няма	200/96,6	63/64,3	**<0,001**	Инсомния	Няма	188/90,8	56/57,1	**<0,001**
	Леко	5/2,4	12/12,2			Леко	8/3,9	13/13,3	
	Умерено	2/1,0	13/13,3			Умерено	11/5,3	19/19,4	
	Тежко	0/0,0	10/10,2			Тежко	0/0,0	10/10,2	
Апатия	Няма	197/95,2	68/69,4	**<0,001**					
	Леко	10/4,8	17/17,3						
	Умерено	0/0,0	9/9,2						
	Тежко	0/0,0	4						

Таблица 2. Процентно разпределение на телесните симптоми за групите с ПМС и без ПМС и сравнителен анализ на тежестта им.

Телесни симптоми		без ПМС	с ПМС	p	Телесни симптоми		без ПМС	с ПМС	p
		N/%	N/%				N/%	N/%	
Подуване на корема	Няма	53/25,6	15/15,3	**<0,001**	Болки по мускулите	Няма	178/86,0	70/71,4	**0,003**
	Леко	82/39,6	17/17,3			Леко	15/7,2	14/14,3	
	Умерено	40/19,3	42/42,9			Умерено	12/5,8	14/14,3	
	Тежко	32/15,5	24/24,5			Тежко	2/1,0	0/0,0	
Повишаване на теглото	Няма	134/64,7	50/51,0	**0,008**	Главоболие	Няма	122/58,9	45/45,9	**0,017**
	Леко	50/24,2	26/26,5			Леко	38/18,4	17/17,3	
	Умерено	21/10,1	19/19,4			Умерено	26/12,6	22/22,4	
	Тежко	2/1,0	3/3,1			Тежко	21/10,1	14/14,3	
Напрежение и болезненост в гърдите	Няма	39/18,8	18/18,4	**0,011**	Сърцебиене	Няма	190/91,8	84/85,7	0,086
	Леко	70/33,8	17/17,3			Леко	11/5,3	6/6,1	
	Умерено	70/33,8	38/38,8			Умерено	5/2,4	5/5,1	
	Тежко	28/13,5	25/25,5			Тежко	1/0,5	3/3,1	
Болки по стваите	Няма	173/83,6	69/70,4	**0,007**	Разтреперване	Няма	177/85,5	55/56,1	**<0,001**
	Леко	14/6,8	9/9,2			Леко	13/6,3	23/23,5	
	Умерено	12/5,8	13/13,3			Умерено	13/6,3	16/16,3	
	Тежко	8/3,9	7/7,1			Тежко	4/1,9	4/4,1	

Обсъждане

По-голяма част от жените (67,9%) имат отделни симптоми в последните две седмици преди менструация. Те са предвестници на началото й, не създават сериозен дискомфорт в ежедневието на жените и могат да бъдат определени като нормално пременструално неразположение. Детайлният им анализ установи, че повечето жени от групата без ПМС имат оплаквания. Едва 6,3% от жените нямат никакви симптоми. Проучвания в други страни за разпространението на пременструалните симптоми също установяват, че броят на жените, които са имали най-малко един симптом две седмици преди менструацията, варира от 50% до 97% (Rasheed, 2003; Takeda, 2006; Tschudin, 2010; Matsumoto, 2013). Аналогично, изследвания от последните две години намират подпрагови пременструални симптоми при 64,5% от жените в Израел (Reuveni, 2016), което се потвърждават и в българската извадка, и до 99% при жените в Канада (Jarosz, 2017). Нашите резултати показват, че разгърнат ПМС имат 98 от изследваните жени (32,1%), което е в съответствие с данните от предходни изследвания в тази област (Tschudin, 2010; Reuveni, 2016; Oo, 2016; Hariri, 2013). Дори при използване на различни оценъчни инструменти регистрираната честота от 20-40% е напълно съпоставима с установените от нас 32,1% (Khodjaeva, 2013; Matsumoto, 2013).

ПМС сред българките се изявява най-вече с раздразнителност, следвана от променливо настроение, тъга, умора и тревожност. Симптомите, които най-често се идентифицират като тежки са раздразнителност и промени в апетита. Най-честите и същевременно най-тежките телесни симптоми са напрежението и болезнеността в гърдите и подуването на корема. Половината от изследваните жени имат главоболие, разтреперване, топли и студени вълни и промени в теглото. Телесните и соматичните симптоми са почти еднакво представени. По

отношение на клиничната картина описаните от нас данни подкрепят резултатите на редица други автори. Обичайно съобщаваните от изследователите основни за ПМС симптоми са тревожност, раздразнителност, гняв, промени в настроението, умора, понижен интерес към дейности, главоболие, крампи, болки/тежест в гърдите, увеличение на теглото и подуване на крайниците/корема, промени в апетита и в съня и специфичен хранителен глад (Freeman, 2011; Treloar, 2002; Joshi, 2010; Walsh, 2015). Като тежко инвалидизиращи най-често се определят симптомите - раздразнителност и напрежение, а като предизвикващ най-силен дистрес - главоболието (Schmelzer, 2015). Получените в нашата извадка данни потвърждават резултатите на други авторски екипи, като освен това ние установихме, че напрежение и болезненост на гърдите излиза като сърцевинен телесен симптом. Литературните данни относно доминиращите (психологични или телесни) симптоми са противоречиви. Някои автори установяват, че психологичните симптоми доминират (Hariri, 2013), докато други намират преобладаващи телесни оплаквания (Kuari, 2016). Според нашите резултати психологичните и телесни симптоми са почти еднакво разпределени.

В достъпната ни литература почти отсъстват данни за изявата на подпрагов ПМС. Авторите в повечето случаи съобщават най-общо симптоми като променливо настроение, тревожност, промени в съня и апетита, леки коремни болки, сърцебиене главоболие и чувствителност на гърдите (Woods, 1982; Takeda, 2006). Нашият екип реши да анализира по-детайлно симптомите на пременструалното неразположение при жените без разгърнат ПМС, тъй като това би могло да подпомогне в клиничен аспект отграничаването на нормалните усещания от изискващ терапевтична - медикаментозна или немедикаментозна намеса при ПМС. В нашата извадка най-честите симптоми са раздразнителност, умора, повишен апетит и влечение към приемане на сладки храни. Най- често като тежък е определян промененият апетит. Тези психологични симптоми са съпътствани от напрежение и болезненост на гърдите, подуване на корема, които се срещат при две трети от жените. Голяма част имат главоболие и то тежко, следвано от повишаване на теглото. Телесните симптоми преобладават и са пет пъти по-чести от психологичните.

Търсенето на разлики в изявата на симптомите в двете групи според нас би подпомогнало разбирането на това как и кога пременструалното неразположение достига до разгърнат ПМС. Такъв анализ не намерихме в достъпната ни литература, а всъшност ранното откриване на синдрома би предотвратило сериозни нарушения във функционирането на засегнатите жени. При сравнението на симптомите на жените с и без ПМС прави впечатление припокриването на психологичните симптоми. В двете групи се установяват раздразнителност, умора и повишен апетит, но пълното разгръщане на синдрома е свързано с повишаване на тежестта на оплакванията ($p<0,001$) и поява на допълнителни симптоми от тревожност, променливо настроение, тъга, умора и промени в апетита. Жените от двете групи изпитват напрежение и болезненост в гърдите, подуване на корема и главоболие. Отново, както и при психологичните симптоми, разгърнатият ПМС е свързан с по-тежка изява на оплакванията ($p<0,001$). При ПМС процентното разпределение на психологичните и телесни симптоми е почти еднакво (54,2% и 45,8%). При жените без ПМС телесните симптоми са значително по-чести (84,4%). При сравнение на двете групи се регистрира статистически значима разлика по отношение на честотата на всеки от двата вида симптоми ($p<0,001$). Според нас е на лице закономерност, показваща утежняване и обогатяване на пременструалните усещания при манифестното разгръщане на ПМС.

Заключение

Нашите резултати показват, че преди менструация по-голяма част от жените имат оплаквания от раздразнителност, умора, повишен апетит, напрежение и болезненост на гърдите, подуване на корема, главоболие и треперене. Те не достигат синдромологично ниво, а са част от естествения менструален цикъл. Най-чести в извадката са телесните симптоми. При разгърнат ПМС най-чести са симптомите от раздразнителност, промени в апетита, болезненост и напрежение в гърдите и подуване на корема. Психологичните и телесните симптоми са еднакво представени. Добавянето на психологични симптоми към привичните пременструални усещания, както и по-тежко изразените телесни и психологични оплаквания водят до изява на разгърнат пременструален синдром.

Библиография:

1. Woods N, Dery G, Most A. Stressful Life Events and Perimenstrual Symptoms. Journal of Human Stress. 1982;8(2):23-31.
2. Takeda T, Tasaka K, Sakata M, Murata Y. Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese women. Archives of Women's Mental Health. 2006; 9(4):209-212.
3. Endicott J, Freeman E, Kielich A, Sondheimer S. PMS: new treatments that really work. Patient Care. 1996;30(7):88-106.
4. Kessel B. Premenstrual Syndrome: advances in diagnosis and treatment. Current Reproductive Endocrinology. 2000;27(3):625-639.
5. Rasheed P, Al-Sowielem L. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome among college aged women in Saudi Arabia. Annals of Saudi Medicine. 2003;23(6):381-387.
6. Hargrove J, Abrahm G. The incidence of premenstrual tension in a gynecologic clinic. Journal of Reproductive Medicine. 1982;27(12):721-724.
7. Jarosz A, Jamnik J, Jarosz A. Hormonal contraceptive use and prevalence of premenstrual symptoms in a multiethnic Canadian population. BMC Womens Health. 2017;17:87.
8. Sveindorttir H, Backstrom T. Prevalence of menstrual cycle symptom cyclicity and premenstrual dysphoric disorder in a random sample of women using and not using oral contraceptives. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000;79:405-413.
9. Connolly M. Premenstrual syndrome: an update on definitions, diagnosis and management. Advances in Psychiatric Treatment 2001;7:469-477.
10. Matsumoto T, Asakura H, Hayashi T. Biopsychosocial aspects of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. Gynecological Endocrinology. 2013; 29(1):67-73.
11. Steiner M, Macdougall M, Brown E. The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. Archives of Women's Mental Health. 2003;6:203-209.
12. Rasheed P, Al-Sowielem L. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome among college aged women in Saudi Arabia. Annals of Saudi Medicine. 2003;23:381-387.
13. Tschudin S, Bertea P, Zemp E. Prevalence and predictors of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in a population-based sample. Arch Womens Ment Health. 2010;13:485-494.
14. Reuveni I, Dan R, Segman R, Evron R, Laufer S et al. Emotional regulation difficulties and premenstrual symptoms among Israeli students. Arch Womens Ment Health. 2016;19:1063-1070.
15. Oo H, Sein M, Mar O, Aung A. Assessment of premenstrual syndrome among reproductive aged Myanmar women. Asian Journal of Medical Sciences. 2016;7:39-43.
16. Hariri F, Moghaddam-Banaem L, Bazi S, Malehi A, Montazeri A. The Iranian version of the Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST): a validation study. Arch Womens Ment Health. 2013;16:531-537.
17. Khodjaeva N, Khaydarova F. Prevalence of premenstrual syndrome among women of child-bearing age with regular menstrual cycle. Medical and Health Science Journal. 2013;14:144-149.

18. Freeman E, Halberstadt S, Rickels K. Core symptoms that discriminate premenstrual syndrome. J Womens Health (Larchmt). 2011;20:29-35.
19. Treloar S, Heath A, Martin N. Genetic and environmental influences on premenstrual symptoms in an Australian twin sample. Psychological Medicine. 2002;32:25-38.
20. Joshi J, Pandey S, Galvankar P, Gogate J. Prevalence of premenstrual symptoms: Preliminary analysis and brief review of management strategies. J Midlife Healt. 2010;1:30-34.
21. Walsh S, Ismaili E, Naheed B, O'Brien S. Diagnosis, pathophysiology and management of premenstrual syndrome. The Obstetrician & Gynaecologist. 2015;17:99-104.
22. Schmelzer K, Ditzen B, Weise C, Andersson G, Hiller O et al. Clinical profiles of premenstrual experiences among women having premenstrual syndrome (PMS): Affective changes predominate and relate to social and occupational functioning. Health Care Women. 2015;36:1104-1123.
23. Kumari S, Sachdeva A. Hindawi patterns and predictors of premenstrual symptoms among Females working in a psychiatry hospital. Publishing Corporation Scientifica. 2016;6943852:(7 pages).

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

БЪРЗА И МИНИМАЛНОИНВАЗИВНА ЦИРКУМЦИЗИЯ С GOMCO КЛАМПА

Атанас Иванов[1], Петър Антонов[1], Иван Дечев[1]
[1] Катедра по урология и обща медицина, Медицински университет- Пловдив

FAST AND MINIMALLY-INVASIVE CIRCUMCISION WITH GOMCO CLAMP

Atanas Ivanov[1], Petar Antonov[1], Ivan Dechev[1]
[1]Department of urology and general medicine, Medical university-Plovdiv

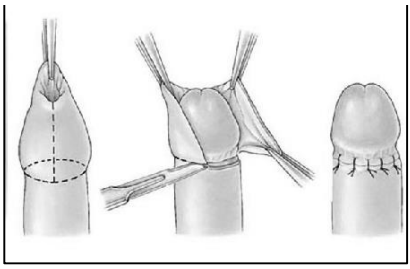
Abstract

Circumcision is one of the oldest and most widespread operations in the world. Essentially, this type of surgical intervention involves the removal of a portion of the foreskin containing a fibrous ring.In adults, the most common pathologies leading to circumcision are:phimosis; paraphimosis and balanitis. Circumcision for non-medical reasons is common and is associated with religious, cultural and social reasons.Given the shortcomings of open surgical circumcision, other circumcision methods have been put in place to make the procedure safer, easier and faster; leading to faster cure and better cosmetic results.In the study presented above, the main objective is to compare conventional circulatory and minimal invasive techniques using a Gomco clamp.The study included 50 patients treated inclinic of Urology at the University Hospital "St. Georgi "- Plovdiv for the period August 2017 - August 2018. In 25 of them the standard technique of the classical circumcision was applied and in the other 25- by the GOMCO clamp.Our study has shown that removing the foreskin with the Gomco clamp has several advantages over traditional open surgical circumcision: it requires much less time to work, produces much better cosmetic results and is potentially safer.

Key words: circumcision; open surgical; Gomco clamp

Въведение

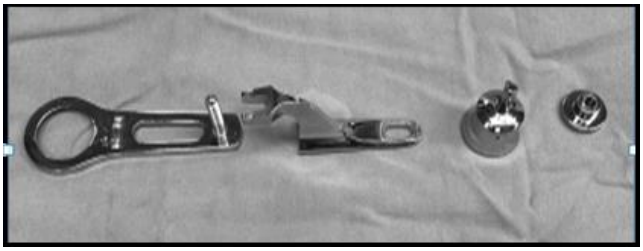
Циркумцизията представлява една от най-старите и най-широко разпространени операции в света. По същество този вид оперативна интервенция включва премахването на часта от препуциума, съдържаща фиброзен пръстен. В световен мащаб един на всеки седем мъже е обрязан- честота , която варира в различните страни. В Австралия и Канада- 40%, 80% в САЩ, а във Великобритания- само 6%(WHO, 2011). При възрастни най-честите патологии, водещи до обрязване са: фимоза; парафимоза и баланит. Циркумцизията по немедицински причини е често срещана и се свързва с религиозни, културни и социални причини. Според Световната здравна организация (СЗО) има "убедителни доказателства", че обрязването намалява риска от заразяване с ХИВ по време на хетеросексуален акт с 60% в ендемичните райони (Sigfried,2009). Класическата циркумцизия включва изрязването на фиброзния пръстен с ножица и възстановяне на обвивките на препуциума с шев.Фиг.1



Фиг. 1 Техника на класическата циркумцизия

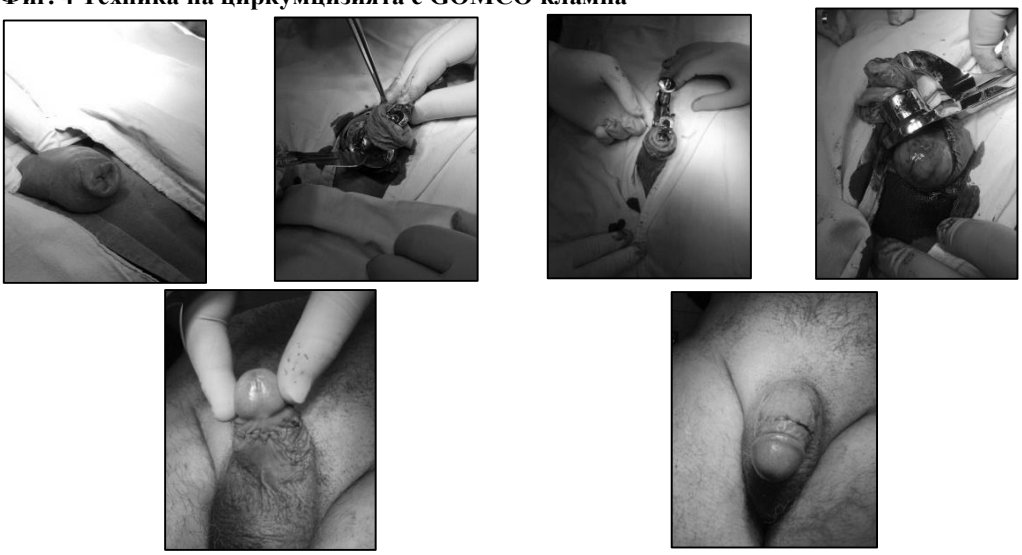
Отворените хирургични техники изискват добри хирургически умения и усложненията са често срещани. Степента на усложнения е свързана най-вече с опита и някои други индивидуални характеристики на конкректния хирург Изследванията на откритите хирургически обрязващи техники разкриха недостатъци в познанията и обучението на практикуващите. Предвид недостатъците на отвореното хирургично обрязване, в практиката са въведени методи за обрязване, които правят процедурата по-безопасна, по-лесна и по-бърза; довеждащи до по-бързо излекуване и по-добри козметични резултати. Най-популярните от тези устройства в САЩ са клампата GOMCO, Hollister Plastibell и Mogen клампата. От тях най-старата е клампата GOMCO, която произхожда от Бъфало, Ню Йорк. Създадена преди повече от 60 години от Hiram S. Yellen, MD и Aaron A. Goldstein, устройството е модел за отлични постижения в дизайна и иновациите (Wan, 2002). GOMCO се състои от четири части: камбанка, основна плоча, рамо и винтова гайка. Фиг.2

Фиг. 2 Основни части на GOMCO клампата



След като пациентът е анестезиран, гланс пенис се представя. След това камбаната се поставя върху гланса и препуциума се издърпва върху нея. Пенисът и камбаната преминават през отвора в основната плоча. След това рамото се позиционира, за да хване камбаната под двата си малки винта. След това винтовата гайка се натиска така, че да упражнява сила на смачкване върху зоната на свързване между камбаната и плочата. След известно време така захванатия препуциум се отрязва със скалпел. Клампата се разглобява. Следва възстановяване на оперативния дефект чрез единични шевове(Cogswell, 1935).Фиг.3

Фиг. 4 Техника на циркумцизията с GOMCO клампа



Цел

В така представеното проучване основна цел е да се сравнят конвенционалната циркумцизия и минимално-инвазивната техника, при която се използва Gomco клампа.

Материал и методи

В проучването бяха включени 50 пациента, лекувани в клиника по Урология към УМБАЛ „Св. Георги“-ЕАД, гр. Пловдивза периода Август 2017- Август 2018 г. При 25 от тях се приложи стандартната техника на класическата циркумцизия, а при останалите 25- обрязване чрез GOMCO клампа. Средната възраст на болните беше 44±7,2 години. Интервенциите са извършени само от двама специалисти. Проследяването на пациентите се осъществи на 2ри и 7ми ден, както и на 2ра и 4та седмица. Получените данни бяха подложени на статистически анализ, а графичния дизайн на получените резултати е представен чрез програмния продукт Microsoft Excel.

Резултати

Интраоперативните резултати са показани в табл. 1.

	GOMO (N=25)	**Класическа Циркумцизия(N=25)**
Интраоперативни усложнения	**0**	**0**
Извършена френулотомия	**4**	**5**
Интраоперативно време (мин.)		
С френулотомия	**21.4±5.8**	**22.4±5.7**
Без френулотомия	**12.8±2.7**	**22.5±6.6**
Кръвозагуба (мл.)		
С френулотомия	**3.8±2.7**	**4.7±2.3**
Без френулотомия	**1.2±1.2**	**4.7±1.6**

Табл. 1 Интраоперативни резултати

Нямаше никакви интраоперативни усложнения в двете групи на кохортата. Интраоперативното време и загуба на кръв (без френулотомия) са по-малко с техниката Gomco (12.8 мин. V. 22.5 мин, p <0.001 и 1.2 мл. и 4.7 милилитра, p <0.001).

Усложненията при двата тима хирургическо обрязване са представени в табл. 2.

	GOMCO(N=25)	**КласическаЦиркумцизия (N=25)**
Постоперативно кървене		
Умерено	**2**	**5**
Тежко (изискващо сутура)	**0**	**2**
Хематом	**0**	**4**
Постоперативна инфекция	**3**	**4**
Дехисценция на раната		
<2см	**0**	**0**
>2см	**0**	**0**

Табл. 2 Усложнения

Наблюдава се значителна разлика между двете групи по отношение на кървене, наличие на хематом или инфекция, взети поотделно или заедно с превес на усложненията наблюдавани след извършване на класическа циркумцизия. Нарушенията на раната не бяха с ширина повече от 5 мм и не се изискваха необходими хирургически мерки.

Следоперативната болка, времето за излекуване, удовлетвореността на участниците от козметичните резултати са показани в Таблица 3.

	GOMCO (N=25)	Класическа циркумцизия (N=25)
Болка (10-точкова скала)		
В първите 24 часа	**3.3±2.7**	**3.3±2.4**
В първите 48 часа	**1.8±1.6**	**2.5±1.9**
Пълно зарастване на раната (%)		
2ра седмица	**9,4%**	**2,1%**
4та седмица	**87,4%**	**87,8%**
6та седмица	**100%**	**98,9%**
Удоволетвореност на пациентите от козметичните резултати (%)		
Силно удоволетворени	**70,9%**	**54,3%**
Удоволетворени	**22,4%**	**25,5%**
Неудоволетворени	**6,7%**	**20,2%**

Табл. 3 Постоперативни резултати

Резултатите относно болката са по-ниски и в групата на Gomco-циркуцизираните пациенти се наблюдава по-малко болка през първите 48 часа (1,8 v 2,5 при 10-точкова скала p = 0.008). Не се отчете статистически значима разлика в заравстването на 4та седмица. Удовлетворението на пациентите от козметичният резултат е по-голямо в групата на Gomco клампата- над 90% при около 80% за класическата циркумцизия (p <0,001).

Обсъждане

С оглед постигане на по-голяма ефективност на процедурата са необходими основни подобрения в настоящите техники за обрязване. Ключът е въвеждането на хирургически техники, които да са бързи и лесни за учене, да могат да бъдат изпълнени със налични инструменти, да саевтини и да водят до малко усложнения, както и да осигуряват отлично удовлетворение на пациента от постигнатите козметични резултати.

Нашето проучване показа, че отстраняването на препуциума с Gomco клампата и има няколко предимства пред традиционното отворено хирургическо обрязване: изисква много по-малко оперативно време, създава много по-добри козметични резултати и е потенциално по-безопасно. Клампата Gomco е водещият инструмент за медицинско обрязване в САЩ. Фактът, че тази техника има "безупречен рекорд“ по отношение на безопасността, свидетелства за бързата крива на обучение при използването му (Mutabazi, 2012).

Не се наблюдаваха сериозни усложнения в така проведеното проучване. Честотата на леки и умерени нежелани реакции (кървене, хематом и инфекция) се различава значително при двата метода и е сравнима с тази при други изследвания, използващи отворени хирургически техники и тъканно лепило (Kaplan,1981). Краищата на раната никога не са били> 5 мм един от друг и не се изискваше допълнително зашиване. 87,4% от пациентите са били напълно излекувани за 4 седмици и крайният козметичен резултат е сигнификантно по-добър с техниката на Gomco.

Заключение

Циркумцизията с GOMCO клампа при възрастни е по-бърза, по-лесна и по-безопасна опция, отколкото класическата техника на обрязване, предоставяща отлични козметични резултати.

Библиография

1. Cogswell HD: A safe technique for circumcision. J In- diana Med Assoc28: 371–372, 1935.

2. Kaplan GW: Complications of circumcision. UrolClin North Am 10: 543–549, 1981.
3. Mutabazi V, Kaplan SA, Rwamasirabo E, et al. HIV prevention: Male circumcision comparison between a nonsurgical device to a surgical technique in resource-limited settings: A prospective, randomized, nonmasked trial. J Acquir Immune DeficSyndr 2012;61(1):49-55.
4. Siegfried N, Muller M, Deeks JJ, Volmink J. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD003362.
5. Wan, Julian; GOMCO circumcision clamп; Urology , Volume 59 , Issue 5 , 790 - 794
6. WHO, UNAIDS. Joint Strategic Action Framework to Accelerate the Scale-up of Voluntary Medical Male Circumcision for HIV Prevention in Eastern and Southern Africa, 2012-2016. Geneva: WHO, 2011.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Атанас Славчев Иванов

УМБАЛ “Св. Георги”, ет.9, Клиника по Урология

4002 гр. Пловдив

Бул. “ Пещерско шосе” № 66

e-mail: atanasivanovmd@yahoo.com тел.: 0886702543

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

МЕХАНИЧНА И ЛАЗЕРНА ЛИТОТРИПСИЯ НА КОНКРЕМЕНТИ В ПИКОЧНИЯ МЕХУР, СЪЧЕТАНА С ТРАНСУРЕТРАЛНА РЕЗЕКЦИЯ НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА- ЕФИКАСТНОСТ И БЕЗОПАСТНОСТ

Атанас Иванов[1], Петър Антонов[1], Иван Дечев[1]
[1] Катедра по урология и обща медицина,
Медицински университет- Пловдив

MECHANICAL AND LASER LITHOTRIPSY FOR BLADDER STONES COMBINED WITH TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE GLAND – EFFICACY AND SAFETY

Atanas Ivanov[1], Petar Antonov[1], Ivan Dechev[1]
Department of urology and general medicine, Medical university Plovdiv

Abstract: Bladder stones account for 5% of all cases of urolithiasis worldwide. Transurethral cystolithotripsy is the most common approach to treatment of this entity. This method allows the use of various tools for fragmentation of stones, including mechanical, electrohydraulic, pneumatic and ultrasonic lithotripters, as well as the use of laser energy.The aim of this study was to compare the mechanical and laser lithotripsy of bladder stones combined with transurethral resection of the prostate gland.The subject of the study was 56 patients treated in clinic of Urology at the University Hospital "St. Georgi "-EAD, Plovdiv for the period January 2017-January 2018. In 27 of them, mechanical lithotripsy was performed and in the other 29- laser lithotripsy.The intraoperative results obtained in the two groups clearly demonstrated the advantage of laser lithotripsy over the mechanical in terms of operating time; the catheterization period after the procedure, the hospital stay of the patients, but the success of the lithotripsy itself is really significant - 100% in the laser group and 82% in the mechanical.Regarding the complications observed in the two groups of patients, no severe complications were observed, and for the moderate and mild complications they were significantly more common in the group of patients undergoing mechanical lithotripsy.Transurethral laser lithotripsy combined with transurethral resection of the prostate gland is an effective, safe and economically beneficial therapeutic option for the treatment of bladder stones and BPH.

Keywords: bladder stones; cystolithotripsy; mechanical; Holmium laser

Въведение

Конкрементите в пикочния мехур съставляват 5% от всички случаи на уролитиаза в световен мащаб (Schwarz 2000). Те обикновено се класифицират като първични или вторични.За първични се считат камъни, които преминават от бъбреците през уретера и се разполагат в пикочния мехур, докато вторичните мехурни конкременти се дължат на дивертикул на пикочния мехур, травма, катетеризация, неврогенен пикочен мехур, чуждо тяло и др. При възрастни мъже те често се свързват с обструкция на изхода на пикочния

мехур (bladder outlet obstruction- BOO), причинена от доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ), а лечението обикновено съчетава ендоскопското им отстраняване и трансуретрална резекция на простатната жлеза (TURP).Трансуретралната цистолитотрипсия е най-разпространеният подход за лечение на конкрементите в пикочния мехур.Този метод позволява използването на разнообразни инструменти за фрагментиране на камъни, включително: механични, електрохидравлични,пневматични и ултразвукови литотриптери, както и използването на лазерна енергия. В практиката най-широко клинично приложение има Холмиум YAG лазера (Ho: YAG).

Цел

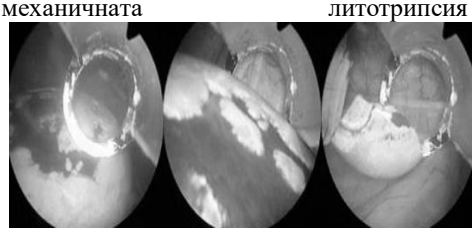
В така представеното проучване бе поставена цел да се сравнят механичната и лазерната литотрипсия на конкременти в пикочния мехур, съчетани с трансуретрална резекция на простатната жлеза.

Материал и методи

Обект на проучването представляват 56 пациенти, лекувани в клиника по Урология към УМБАЛ „Св. Георги“-ЕАД, гр. Пловдив за периода Януари 2017-Януари 2018 г. При 27 от тях бе извършена механична литотрипсия, а при останалите 29- лазерна литотрипсия. След успешната дефрагментация на конкрементите и при двете групи пациенти се осъществи трансуретрална резекция на простатната жлеза чрез монополярна резекция. Предоперативната оценка включваше подробна анамнеза и физикален преглед, ПКК, бъбречни функционални тестове, урокултура, рентгенография на ПОС и ултразвуково изследване на абдомен. Средната възраст на пациентите бе 61±4,3 години, а половото разпределение- 73% мъже и 27% жени, съответно. Средният размер на конкрементите бе 36±15мм. Механичната литотрипсия се извърши с помощта на апаратура на фирма „Olympus“ и чрез т.н „Пънч“ литотриптер Фиг.1 и Фиг.2

Фиг. 1 „Пънч“ литотриптер

Фиг. 2 Интраоперативен изглед на механичната литотрипсия



За осъществяването на лазерната литотрипсия освен стандартното оборудване на фирма „Olympus“ за трансуретрални манипулации се използва и Холмиум лазер 30W на фирма „Cook Medical” Фиг.3

Фиг. 3 Холмиум лазер H-30

Диаметърът на използваното лазерно влакно бе 550μm, а настройките на режим фрагментация- от 0,5 до 1J енергияи от 5 до 15Hz честота Фиг.4,Фиг. 5

Фиг. 4 Лазерно влакно 550μm на „Cook Medical”

Фиг. 5 Интраоперативен изглед на лазерна литотрипсия

Резултати:

Интраоперативните резултати получени при двете групи ясно доказват предимството на лазерната литотрипсия пред механичната по отношение на оперативното време; периода на катетеризация след процедурата, болничния престой на пациентите, но на значимата вариабилна си остава успехът на самата литотрипсия- 100% при лазерната и 82% при механичната. Табл.1

Табл. 1 Интраоперативни резултати	**Механичналитотрипсия (N=27)**	**Лазерналитотрипсия (N=29)**
Оперативно време (мин.)	**79.0±28.5**	**49.0±22.5**
Време на литотрипсията (мин.)	**36.4±19.3**	**25.8±15.6**
Време за ТУР-П (мин.)	**43.2±19.2**	**42.6±18.5**
Период на катетеризация (дни)	**7.1±2.2**	**4.5±1.5**
Болничен престой (дни)	**6,3±3,4**	**5.0±2.5**
Успех от литотрипсията (%)	**82%**	**100%**

По отношение на усложненията, наблюдавани при двете групи пациенти- тежки усложнения не се наблюдаваха, а що се отнася до умерено изразените и леки усложнения те сигнификантно бяха по-често срещани в групата на пациентите, подложени на механична литотрипсия. Табл. 2

Табл.2 Усложнения

	Механична литотрипсия(N=25)	**Лазерна литотрипсия(N=25)**
Перфорация на пикочния мехур	**0**	**0**
Хематурия		
Консервативно овладяна	**22.2%**	**12.7%**
Трансуретрално овладяна	**2,3%**	**0%**
Постоперативна инфекция	**20%**	**5,4%**

Обсъждане

Насоките на Европейската асоциация по урология (ЕАУ) разглеждат конкрементите в пикочния мехур като усложнение на ДПХ и силно препоръчват хирургично лечение на ВОО при наличието на камъни в пикочния мехур (Oelke 2013). Съществуват различни варианти за лечението на тези две нозологични единици. Въпреки това, хирургичното лечение обикновено съчетава ендоскопското отстраняване на мехурните конкременти и TURP за управление на ВОО (Richter 2002). Комбинираните процедури за лечение на ДПХ-свързани ВОО и пикочни камъни представляват практично решение и отлична опция,

както за хирурга, така и за пациента, изискваща само една анестезия и кратък престой в болница (Shah 2007; Chtourou 2001).

Няколко иновации в техниката на TURP са описани през последните няколко десетилетия, включително биполярни техники и трансуретрална енуклеарна техника. Въпреки това монополярният TURP остава „златен стандарт“ (Al-hammouri 2011). Съществуват различни варианти за лечение на камъни в пикочния мехур и няма съгласие за предпочитания такъв при пациенти с ВОО. Най-разпространените в практиката са: екстракорпоралната литотрпсия (ЕЛПК), трансуретралната цистолитотрипсия, перкутанната цистолитотрипсия или отворената хирургия. Всеки метод има своите предимства и недостатъци. Изборът на хирургически подход и метод за фрагментация на камъните се основава на наличието на съответното оборудване, хирургически опит, характеристиките на пациента (възраст, коморбидитет и анатомични особености) и параметрите на конкрементите (размер и състав) (Philippou 2011).

Трансуретралният подход при лечението на мехурната литиаза, използвайки естествен отвор за достъп, е малко инвазивна и безопасна техника. В момента това е може би най-честият начин за лечение на камъни в пикочния мехур. Най-дискутабилна остава темата за най-подходящият вид литотриптер използван при този вид интервенция.

Трансуретралната литотрипсия може да бъде извършена от механични, ултразвукови, пневматични и други видове литотриптери. Лазерни влакна могат да се използват и за литотрипсия. Холмиум лазерът представлява революция в лечението на уролитиазата (Philippou 2011). Най-малките фрагменти след разбиването на конкремента се постигат чрез холмиум лазер, в сравнение с други инструменти използвани за литотрписия. Зоната на топлинното нараняване с холмиум лазер е 0.5 до 1mm. Ето защо, той може да се използва близо до мукозата на пикочния мехур.

Методът на холмиум лазерната литотрипсия за конкременти в пикочния мехур е изследван в литературата (Philippou 2011). Успешно е приложениетомудори и за камъни в пикочния мехур, по-големи от 4 см (Teichmann 1997). В друго обещаващо проучване, с висока успеваемост са третирани конкременти в пикочния мехур, по-големи от 3 см (Kara 2009).В него обаче литотрипсията се извършва с флексибилен цистоскоп. Гъвкавостта на лазерните влакна осигурява възможността за извършването на този тип цистоскопия при трансуретрална литотрипсия.

Холмиум лазерът осигурява възможност за едновременно лечение на ДПХ и камъни в пикочния мехур.Резекция на простатната жлеза може да бъде извършена чрез лазерна енуклеация на простатата (HoLEP) или аблация (HoLAP).Редица автори изтъкват предимствата на това симултантно лечение и прогнозират превръщането му в скоро време в „златен стандарт“ (Shah 2006).

Заключение

Трансуретралната лазерна литотрипсия, съчетана с трансуретрална резекция на простатната жлеза представлява ефективна , безопасна и икономически изгодна терапевтична опция при лечението на конкрементите в пикочния мехур и ДПХ.

Библиография:

1. Al-hammouri F,et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Euro Urol. 2013;64(1):118-140. doi: 10.1016/j. eururo.2013.03.004
2. Bachmann A,Ben Younes A,Binous MY,Cicekbilek I,Descazeaud A,et al. Combination of ballistic lithotripsy and transurethral prostatectomy in bladder stones with benign prostatic hyperplasia: report of 120 cases. J Endourol. 2001;15:851-853. doi: 10.1089/089277901753205889

3. Chtourou M,experience at Prince Hussein Bin Abdullah Urology Center. J Pak Med Assoc. 2011;61:628.
4. Kara C, Resorlu B, Cicekbilek I, Unsal A. Transurethral cystolithotripsy with holmium laser under local anesthesia in selected patients. Urology. 2009;74(5):1000–1003. doi: 10.1016/j.urology.2009.05.095.
5. Oelke M,Unsal A. Transurethral cystolithotripsy with holmium laser under local anesthesia in selected patients. Urology. 2009;74(5):1000–1003. doi: 10.1016/j.urology.2009.05.095.
6. Richter S,et al. Simultaneous transurethral cystolithotripsy with holmium laser enucleation of the prostate: a prospective feasibility study and review of literature. BJU Int. 2007;99:595-600. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06570.x
7. Shah JN,Sluzker D. Combined cystolithotomy and transurethral resection of prostate: best management of infravesical obstruction and massive or multiple bladder stones. Urology. 2002;59:688-691. doi: 10.1016/S0090- 4295(02)01507-8
8. Shah HN,Stoller ML. The vesical calculus. Urol Clin North Am. 2000;27(2):333–346.

Д-р Атанас Славчев Иванов
гр. Пловдив 4000
бул. Пещерско шосе 66
УМБАЛ „Св. Георги” ЕАД- Пловдив
ет. 9; Клиника по урология
тел.: 00359886702543
email: atanasivanovmd@yahoo.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ОПЕРАЦИИ НА ХАРТМАН В СПЕШНАТА ХИРУРГИЯ

Бойко Атанасов[1,2,4], Николай Белев[3,4], Джевдет Чакъров [1,2], Михаил Славчев[4], Радослав Пенков[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. Медицинският Симулационен Тренировъчен Център, Медицински факултет,Медицински Университет- Пловдив
4.УМБАЛ „Еврохоспитал” Пловдив- ХО

HARTMANN'S PROCEDURE IN EMERGENCY SURGERY

Boyko Atanasov[1,2,4], Nikolay Belev[3,4], Djevdet Chakarov[1,2], Mihail Slavchev[4],Radoslav Penkov[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 emergency complicated diseases of the left colon often require the Hartmann's procedure. These are emergencies like advanced complicated left colon cancer, diverticulitis, sigma volvulus, acute mesenteric ischemia, necrotizing colitis as well as traumatic and iatrogenic injuries and all cases of anastomosis take down. The increasing rate of mini-invasive procedures worldwide show successive outcomes of laparoscopic Hartmann's procedures. In this retrospective study we analyzed all patients with Hartmann's procedures performed emergently between June 2012 and December 2017 in the surgical departments of university hospitals Eurohospital and St George, Plovdiv, Bulgaria.

Key words: Hartmann's procedure, laparoscopic surgery

Въведение

Спешните хирургични състояния отнасящи се до заболявания на левия колон, в голям процент от случаите налагат извършването на Хартман операции. Предложена още от френския хирург Хартман през 1923 година, тази оперативна техника остава актуална и днес. Показания за този тип операции са състоянията, при които се приема, че първичната анастомоза е контраиндицирана или се оценя като високо рискова от анастомозни инсуфициенции. [1,2,3]Такива спешни състояния са авансиралите и усложнени тумори на левия колон; усложнена дивертикулоза на левия колон, волвулус на сигма, исхемични състояния на левия колон и колити. [10]Показания за този тип операции са и случаите на анстомозни инсуфициенции и ятрогенни травми на левия колон.[1,2,4] При голям процент от болните изведената колостомия може да остане и перманентна. [5] С все по-мащабното навлизане на миниинвазивните операции, тези болести успешно се лекуват и чрез лапароскопски Хартман процедури.[6,8,9]

Цел: Целта на настоящето проучване е да се направи ретроспективна оценка и анализ на извършените по спешност операции на Хартман за 5-годишен период.

Материали и методи

В нашето проучване сме анализирали ретроспективно всички пациенти, при които е извършена Хартман процедура по спешност за периода от юни 2012година до декември 2017г. в ХО на УМБАЛ „Еврохоспитал“ и Първа хирургична клиника на УМБАЛ“Св.Георги“-Пловдив. Оценка на болните се извърши по няколко критерии- ASA score; пол и възраст. Анализ се извърши и по отношение на показателите: вид болест на левия колон; вид на Хартман процедурата- лапароскопска или конвенционална. (табл.1)

таблица 1 Разпределение на клиничните случаи според етиологията на спешното състояние и вида оперативна интервенция.

Видове Хартман операции		
диагноза	конвенционални	Лапароскопски
Карциноми на ляв колон	95 (56.5%)	33 (19.6%)
Усложнен дивертикулит	4 (2.4%)	9 (5.4%)
Анастомозни инсуфициенции	22 (13.1%)	5 (3.0%)
	Общо: 168 пациента	

Резултати

За обследвания период в двете хирургични звена са извършени 1974 колоректални операции. Случаите на засягане на левия колон с извършване на Хартман операции по спешност са 168.Лапароскопски се подходи при 47 болни (28%). Конверсии се наложи в 6 от случаите (12,8%). Разпределени според причина на спешното състояния са както следва: авансирали и усложнени карциноми на левия колон- n-128 (76,2%); усложнен

дивертикулит- n-13 (7,7%); анастомозни инсуфициенции- n-27 (16,1%). (фиг.1) Средна възраст на пациентите беше 66,7± 7,83год. (обхват 52-89). Всички болни бяха с ASA над I. Средно оперативно време 138 min за конвенционално оперираните болни и 165 min за лапароскопските методики. Среден болничен престой 9,2 дни за отворените Хартман процедури и 7,1дни за лапароскопските. (табл.2)Кръвопреливания се наложи в 29 от случаите. Усложнения отчетохме при 23 болни (13,7%). Най-често установихме супурация на оперативната рана- n-21. Повторни оперативни интервенци се наложиха при 16 болни. При 6 от тях причината беше инсуфициенция на дисталния чукан, а в останалите 10 се намери непреодолян перитонит. Лапаростома с програмирани лаважи на коремната кухина извършихме при 21 болни. Летален изход се получи при 18 болни (10,7%).

Фиг.1 Графично представяне на клиничните случаи

Табл.2 Анализ на оперативните резултати при конвенционалните и лапароскопски операции

Вид операция	**Средно оперативно време-мин**	**Среден болничен престой-дни**
Конвенционална	**138**	**9.2**
Лапароскопска	**165**	**7.1**

Обсъждане

Независимо от развитието на медицината по отношение на диагностични и терапевтични възможности, болестните състояния на левия колон изискващи оперативно лечение остават често срещани. Най-честата оперативна интервенция, извършвана при тези пациенти е операцията на Хартман. [7] Съществуват два основни метода на извършването на този тип интервенции- конвенционални и лапароскопски. Аналогично на елективната коремна хирургия, лапароскопските операции намират все по-широко приложение и в спешната хирургия. В мета-анализ обединяващ 27 студия, се дават 45% нива на лапароскопско

лечение на спешни колоректални състояния [11]. За нашето проучване процента на този тип процедури е 28% (47/168). Нивата на конверсия в лапароскопската колоректална хирургия достигат до 16% (12). Ние извършихме конверсия в 6 от случаите (13%), поради технически трудности възникнали по време на лапароскопията. При 18 болни по време на лапароскопията установихме тежък тотален фибрино-пурулентет перитонит,което наложи извършването на конверсия. Резултатите от тази група болни не бяха отчетени към лапароскопски оперираните случаи, тъй като основната част от интервенцията се извърши конвенционално, но отчетохме степента на акуратност на лапароскопията. В групата на миниинвазивно оперираните болни постигнахме минимална интраоперативна кръвозагуба, кратък болничен престой, бързо възстановяване на пасаж и ранно захранване.Резултати напълно съпоставими с цитираните в литературата данни[9,11,12] Летален изход се получи при 18 болни. Всичките бях от групата на пациенти с усложнен колоректален карцином и тежка конкомитантна патология.

Заключение

Хартман процедурите остават златен стандарт в случаите на спешни хирургични операции по повод на болестни изменения на левия колон. При болните в тежко общо състояние, този тип операции са свързани с по-ниски периоперативни усложнения. Отчетените нива на морбидитет и морталитет са напълно приемливи. При голяма част от тях изведените стоми, могат да бъдат постоянни. Лапароскопските техники са все по-предпочитани и са съпроводени с добри следоперативни резултати. Постигнатите от нас нива за този тип процедури е 28%. Миниинвазивните методики се явяват безопасна и ефикасна алтернатива на конвенционалните Хартман операции.

Литература:

1. Aquina,Ch;Probst,Ch;Becerra,A et al;The impact of surgeon volume on colostomy reversal outcomes after Hartmann's procedure for diverticulitis;Surgery,Volume 160, Issue 5,2016,Pages 1309-1317

2. Barbieux,J;Plumereau,F;Hamy,A; Current indications for the Hartmann procedure; Journal of Visceral Surgery;Volume 153, Issue 1, February 2016, Pages 31-38

3. Garber A, Hyman N, Osler T; Complications of Hartmann takedown in a decade of preferred primary anastomosis.; Am J Surg. 2014 Jan;207(1):60-4.

4. Bostock,C; Hill,M;Counihan,T;Ivatury,S; Mortality after emergency Hartmann's procedure in octogenarians: a propensity score–matched analysis; Journal of Surgical Research;Volume 221, January 2018, Pages 167-172

5. Horesh N, Lessing Y, Rudnicki Y et al. Considerations for Hartmann's reversal and Hartmann's reversal outcomes-a multicenter study.; Int J Colorectal Dis. 2017 Nov;32(11):1577-1582

6. Celentano V, Giglio MC, Bucci L; Laparoscopic versus open Hartmann's reversal: a systematic review and meta-analysis.; Int J Colorectal Dis. 2015 Dec;30(12):1603-15

7. Horesh N, Rudnicki Y, Dreznik Y, Zbar AP, Gutman M, Zmora O, Rosin D; Reversal of Hartmann's procedure: still a complicated operation.; Tech Coloproctol. 2018 Feb;22(2):81-87

8. Perugini RA, Callery MP. Complications of laparoscopic surgery. In: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented. Munich: Zuckschwerdt; 2001.

9. Vijayan,D; Raphael,MC;Gault,L;Dmitrewski,J;Clinical outcomes of emergency Hartmann's procedure;International Journal of Surgery;Volume 36, Supplement 1,2016,Pages S68-S69

10. Choubey RP, Patnaik PK, Sharma AK, Kapoor S, HARTMANN'S PROCEDURE REVISITED, Medical Journal Armed Forces India, Volume 57, Issue 1,2001,Pages 39-41

11. Pascual M, Salvans S, Pera M, Laparoscopic colorectal surgery: Current status and implementation of the latest technological innovations, World J Gastroenterol. 2016 Jan 14; 22(2): 704–717.

12. Masoomi H, Moghadamyeghaneh Z, Mills S, Carmichael JC, Pigazzi A, Stamos MJ. Risk factors for conversion of laparoscopic colorectal surgery to open surgery: does conversion worsen outcome?, World J Surg. 2015 May;39(5):1240-7. doi: 10.1007/s00268-015-2958-z.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

УСЛОЖНЕН МЕТАСТАТИЧЕН КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ

Бойко Атанасов[1,2,4], Николай Белев[3,4], Джевдет Чакъров [1,2], Михаил Славчев[4], Радослав Пенков[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. Медицинският Симулационен Тренировъчен Център, Медицински факултет,Медицински Университет- Пловдив

4.УМБАЛ „Еврохоспитал” Пловдив- ХО

COMPLICATED METASTATIC COLORECTAL CANCER

Boyko Atanasov[1,2,4], Nikolay Belev[3,4], Djevdet Chakarov[1,2], Mihail Slavchev[4], Radoslav Penkov[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: Colorectal Cancer/CRC/ is third most common cancer in the world and the second in Europe. Alongside with the advancing medical technologies, we register higher levels of 5year survival. The main decisive factor in CRC prognosis are liver metastases. Independent of improved image diagnostic methods and screening programs, almost in 1/3 of cases with CRC there is different form of complication, requiring often emergency treatment. Most common is bowel obstruction, followed by perforated and bleeding cancer. The metastasized CRC with signs of emergency is a challenging issue.

Key words: Complicated Metastatic Colorectal Cancer ,laparoscopic surgery

Въведение

Колоректалният карцином (КРК) е един от най-често срещаните видове злокачествени новообразувания в световен мащаб. Той е третото най-често срещано злокачествено новообразувание в света и е на второ място по честота в Европа. С напредването на медицинските технологии, се отчита повишаване на наблюдаваната 5 годишна преживяемост. [1]Основен определящ фактор в прогнозата на КРК се явява наличието на чернодробни метастази. [2,3]По литературни данни независимо от подобрените образно-

диагностични методи и скринингови програми, в близо 1/3 от случаите на КРК се наблюдава изява на различна форма на усложнение и изискващи спешно лечение. Най-честа от спешните изяви е КРК с чревна непроходимост. [4,5,6] Другите случаи на усложнения са наличието на перфорирали карциноми с различна по тежест картина на перитонит и кървене.[7] Интерес представляват случаите на метастазирал КРК с изява на спешност.[8,9]

Цел: Целта на настоящето проучване е да се направи ретроспективна оценка и анализ на оперираните пациенти с усложнен метастатичен колоректален карцином за 5-годишен период.

Материали и методи

В нашето проучване сме анализирали ретроспективно всички пациенти лекувани по повод на усложнен КРК, при които е установено метастатично засягане на черния дроб. Обследвали сме периода от юни 2012 до юни 2017г.в ХО на УМБАЛ „Еврохоспитал“ и Първа хирургична клиника на УМБАЛ“Св.Георги“-Пловдив. Оценка на болните се извърши по няколко критерии- ASA score; пол и възраст; вид усложнение на метастатичния КРК; тип операция и вид на процедурата- лапароскопска или конвенционална. Разпределение на основните типове патологии е демонстрирано на следващата таблица.

таблица 1 Разпределение на пациентите спрямо вида на усложнен метастатичен КРК

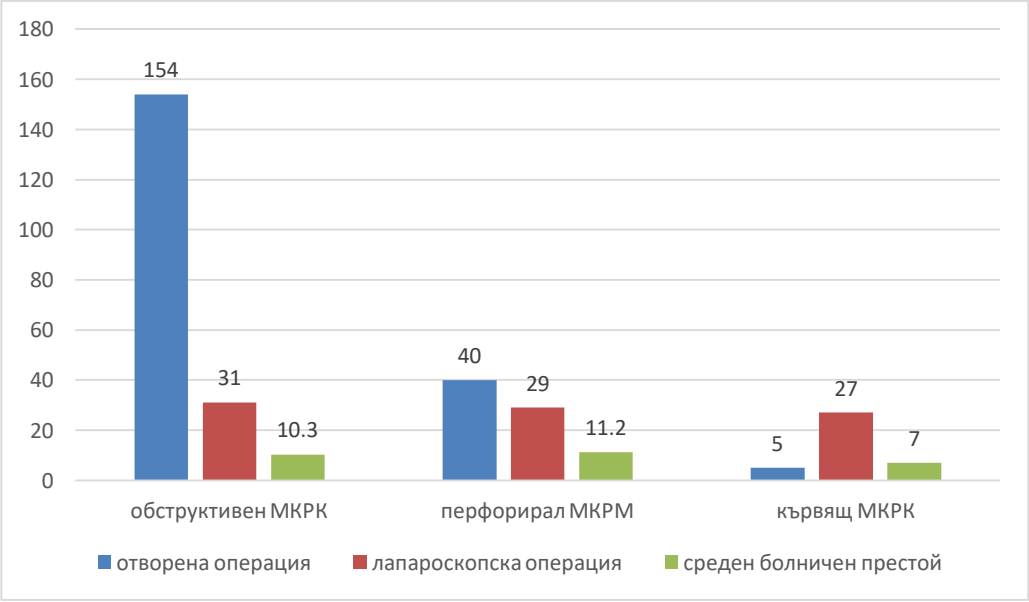
Видове усложнен метастатичен КРК		
диагноза	Ляв колон и ректум	Десен колон и трансверзум
Обструктивен МКРК	138 (48.3%)	47 (16.4%)
Перфорирал МКРК	61 (21.3%)	8 (2.8%)
МКРК с кървене	5 (1.7%)	27(9.5%)
	Общо: 286 пациента	

Резултати

За обследвания период в двете хирургични звена са извършени 286 колоректални операции по повод на усложнен метастатичен КРК. Случаите на обструктивни явления са 185. Засягане на левия колон и ректум отчетохме при 138 пациента. Обструкция на ниво десен колон установихме при 41 болни и засягане на колон трансверзум при 6. Лапароскопски се подходи при 31болни. Конверсии се наложи в 5 от случаите. Перфорирали КРК с мета лезии в черен дроб се намери при 69 пациента. Патология на левия колон се установи при 61 болни, а засягане на десния колон при 8. Лапароскопия като метод на диагностика на състоянието използвахме при 41 болни. Диагностичната методика премина в лечебна при 29 от случаите. Кървене от туморната формация, неовладяващо се от консервативна терапия установихме при 32 болни. Случаите на засягане на десния колон бяха 27, а на левия 5. Лапароскопски се подходи в 27 от случаите. (фиг.1) Средна възраст на пациентите беше 67(обхват 49-82). Всички болни бяха с ASA над I. Среден болничен престой 10,3 дни за обструктивния МКРК; 11,2 дена за перфорираления МКРК и 7 дни за МКРК с изява на

кървене. Кръвопреливания се наложи в 26 от случаите (14,1%). При 24 болни с перфорирал МКРК се наложи оставянето на коремната кухина на лапаростома. При тях се извършиха програмирани лаважи. VAC техника използвахме при 9 от случаите. Повторни спешни оперативни интервенци се наложиха при 12 болни (6,5%). 9 бяха случаите на непреодолян перитонит и 3 случая на инсуфициенция на дисталния чукан. Усложнения отчетохме общо при 26 болни (9,1%). Най-често установихме супурация на оперативната рана-19. Дехисценция при 2 болни. Летален изход имахме при 9 болни в групата на обструктивен метастатичен КРК (4,9%). В групата на перфорирал КРК с чернодробни мета лезии случаите бяха 8 (11,6%).

Фиг.1 графично представяне на видовете операции и метастатична коло-ректална патология



Обсъждане

Колоректалният рак е на трето място по честота сред злокачествените новообразувания и на е водеща причина за смърт. Наличието на чернодробни метастази се явява основен определящ фактор в прогнозата на КРК. В нашата серия при 286 от болните с усложнен КРК, установихме метастатични лезии. Най-честа форма на усложнение се явяваше чревната непроходимост- n-185 (64.7%). По отношение на преимуществено засягане на участъците от дебелото черво и ректум, най-често усложнен МКРК установихме при левите черва и ректум- n-204 (71.3%). При лечението на тези хирургични състояния използвахме два основни подхода- конвенционален и лапароскопски. Миниинвазивните методики в нашата серия съставляваха 34.6 % (99/286). Имахме 5 конверсии, като всичките бяха в групата на обструктивния МКРК. МКРК съчетан с чревна непроходимост е съпроводен с висока оперативна смъртност и по-лоша прогноза. [6]. Аналогично на това в нашето проучване най-висок морбидитет и морталитет отчетохме при обструктивния МКРК. Независимо, че стремежът е към премахване на патологичния процес и извършването на първична анастомоза, при високо рискови пациенти често се преминава към по-безопасни процедури- стомии и Хартман операции [6].По отношение на онкологични резултати и за двете групи (конвенционално и лапароскопски оперирани) постигнахме чисти резекционни линии и чисти циркумференциални граници.

Заключение

Усложнените състояния на случаите с метастатичен КРК са съпроводени със значим морбидитет и висок морталитет. Ние отчетохме нива на морбидитет над 13% и леталитет над 6%. Ранното им диагностициране е от ключово значение в стремежа към по-добри периоперативни резултати. Въпреки стремежа за извършването на едноетапни операции, при този тип пациенти често се налагат дву и три-етапни операции. Ръководещи критерии са общото състояние на пациентите, степента на възпалително засягане на перитонеалната кухина и риска от анастомозни инсуфициенции. Лапароскопските техники имат своето място при тези болестни състояния в стремежа към постигане на ниски нива на хирургичен риск, морбидитет и морталитет. Постигнатите от нас нива на успешно лапароскопско лечение на тези състояния е 29%.

Литература

[1] Huerta Sergi, Dineen Sean P. Current Strategies in the Management of Adenocarcinoma of the Rectum http://dx.doi.org/10.5772/55827

[2] Kelly ME, Spolverato G, Lê GN, Mavros MN, Doyle F, Pawlik TM, Winter DC (2015) Synchronous colorectal liver metastases: a network meta-analysis review comparing classical, combined and liver-first surgical strategies. J Surg Oncol 111:341–351

[3] Ramzi Amri, Liliana G. Bordeianou, Patricia Sylla, David L. Berger, Colon cancer surgery following emergency presentation: effects on admission and stage-adjusted outcomes,The American Journal of Surgery,Volume 209, Issue 2,2015,Pages 246-253

[4] Frago R, Kreisler E, Biondo S, Salazar R, Dominguez J,Escalante E, Outcomes in the management of obstructive unresectable stage IV colorectal cancer, European Journal of Surgical Oncology (EJSO), Volume 36, Issue 12,2010, Pages 1187-1194

[5] Diane Mege, Gilles Manceau, Laura Beyer-Berjot, et al .;Surgical management of obstructive right-sided colon cancer at a national level results of a multicenter study of the French Surgical Association in 776 patients, European Journal of Surgical Oncology,Volume 44, Issue 10,2018,Pages 1522-1531.

[6] Formisano V, Di Muria A, Connola G, Cione G, Falco L, De Angelis CP, Angrisani L.; Our experience in the management of obstructing colorectal cancer. Ann Ital Chir. 2014 Nov-Dec;85(6):563-8.

[7] Biondo S, Kreisler E,Millan M, et al. Differences in patient postoperative and long-term outcomes between obstructive and perforated colonic cancer; Am J Surg, 195 (2008), pp. 427-432

[8] Ohta K, Takemasa I, Uemura M,et al; Laparoscopic surgery for stage IV colorectal cancer.; Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2014 Apr;24(2):153-7

[9] Tsoulfas G, Pramateftakis MG; Management of rectal cancer and liver metastatic disease: which comes first?; Int J Surg Oncol. 2012;2012:196908.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА УСЛОЖНЕНИТЕ ФОРМИ НА ЯЗВЕНА БОЛЕСТ

Бойко Атанасов[1,2,4], Николай Белев[3,4], Джевдет Чакъров [1,2], Михаил Славчев[4], Радослав Пенков [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. Медицинският Симулационен Тренировъчен Център, Медицински факултет,Медицински Университет- Пловдив

4.УМБАЛ „Еврохоспитал” Пловдив- ХО

SURGICAL TREATMENT OF COMPLICATED PEPTIC ULCER DISEASE

Boyko Atanasov[1,2,4], Nikolay Belev[3,4], Djevdet Chakarov[1,2], Mihail Slavchev[4], Radoslav Penkov[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: Worldwide, cases of operative interventions for complicated ulcer disease remain high. They are accompanied by a high percentage of morbidity and mortality .The reported mortality rates for perforated peptic ulcers may reach up to 30%. For the year 2015 the reported cases in Bulgaria are 2315 operations for complicated peptic ulcers. 8,2% is the lethality for this period. Early diagnosis of these diseases and rapid surgical intervention are key points in the pursuit of good therapeutic outcomes. In selected patients, the laparoscopic procedures are a good alternative to open surgery and have good postoperative results.

Key words: complicated ulcer disease, perforated peptic ulcer, laparoscopic surgery

Въведение

Лечението на язвената болест бележи значителни успехи през последните десетилетия. Ключови моменти се явяват откритието и приложимостта на H2 блокерите и инхибиторите на протонната форма както и разбирането за ерадикационната терапия по отношение на

Helicobacter pylori. (1) Аналогично на това плановите оперативни интервенции по повод на язвена болест драстично намаляват през годините. Интересен факт е, че честотата на оперативни интервенции по повод усложнените форми на болестта остават високи. В литературата са упоменати данни при кървящи и перфорираните форми на болестта. Отчетени са годишни нива на кървящи язви от 19,4 до 57,0/100 000 население и съответно при перфорации от 3,8-14/100000. (2) В България за 2015год. са извършени 2315 операции по повод на стомашно-дуоденални язви.(3) Този тип състояния се характеризират със значим морбидитет и морталитет. В част от проучванията при кървящите язви се упоменават по-тежки усложнения и риск от повторни операции, когато е засегнат дванадесетопръстника, в сравнение със стомашните форми. По отношение на перфорираните язви цитираните в литературата нива на леталитет варира от 1-24%. (2,4,5) Докато в миналото най-честа причина за оперативна интервенция при усложнените форми на язвената болест са били стриктурите, днес това са перфорациите с различните по степен на тежест на перитонит.(6) Лапароскопската хирургия при селектирани болни, също може да доведе до добри лечебни резултати. Днес почти всички типове отворени оперативни интервенции при язвена болест могат да бъдат извършвани и посредством миниинвазивни методики. Независимо от избора на вида на хирургична методика и подход, ранната диагностика на усложнените форми на язвена болест, определяне показанията за интервенция и хирургичния опит са ключовите фактори в стремежа за постигане на добри лечебни резултати. (7,8)

Цел: Целта на настоящето проучване е да се направи ретроспективна оценка и анализ на хирургичните методи на лечение на язвената болест за 5-годишен период.

Материали и методи

За периода януари 2013- декември 2017 г. в ХО на УМБАЛ Еврохоспитал-Пловдив и Първа Хирургия на УМБАЛ „Св.Георги“-Пловдив са оперирани 232 пациенти с усложнена форма на язвената болест. Мъже- 134, жени- 98. Разпределението на оперираните болни според вида на усложнена форма на язвена болест и типовете оперативни интервенции са както следва: 1/ Перфорации- 206 случая (88,80 %); 2/. Стенози- 17 (7,32 %); 3/ Кървене- 9.(фиг.1)

Фиг.1 Усложнена язвена болест

Резултати

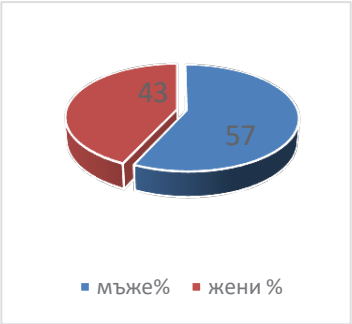
В групата на перфорациите резултатите, които получихме спрямо локализация на процеса, вид и тип оперативна интервенция са демонстрирани в следващата таблица (табл.1)

Табл.1 Локализация на перфорирали пептични язви и видове операции

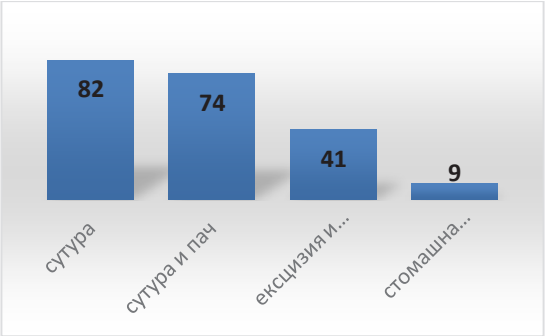
Според локализация	**брой**	**Операция Конвенционална/ Лапароскопска**	**Диагностична Лапароскопия**	**Среден болничен престой**
Стомашна	12	8/4	0	7
Препилорична	109	89/11	9	6
Пилорична	36	30/3	3	7
Дуоденална	49	44/3	2	7
Общо	**206**	171/21	14	

В изследваната група от 206 пациенти средната възраст е 43,7±16,47 г.(обхват: 20-81), като отношението на мъжете:жените е съответно 57%:43%.(фиг.2).Видовете оперативни интервенции бяха: Проста сутура-n-82 (40%); Сутура с оментален пач- 74 (36%); Ексцизия с пилоропластика-41(20%); Стомашна резекция-9(4%).(фиг.3). Среден болничен престой 6.5 дни (обхват 5-8дни). Средно оперативно време за конвенционалните операции- 98 мин(85-115мин). Средно оперативно време при лапароскопски операции-105 мин(90-130мин).При пациентите със стенотични явления на базата на пептична язва извършихме следните типове оперативни интервенции: Пилоропластика-3(18%); Гастро-ентероанастомоза-4(23%); Стомашна резекция-10(59%). Лапароскопски се подходи в 5 от случаите- 29,4%. Среден болничен престой при отворените оперативни интервенции- 7 дни (обхват 6-9дни), а при лапароскопски оперираните болни- 5 дни (обхват 4-7 дни).Времеви период на задържане на назогастрична сонда-средно 3 дни (обхват2-6 дни) при конвенцинално оперираните болни и 1 ден (обхват 1-2 дни) при лапароскопски оперираните болни.Спешни операции по повод на кървящи язви предприехме при 9 болни. При 5 пациента извършихме хемостаза чрез сутура на кървящата язва. Хемостаза чрез сутура и лигиране на a.gastroduodenalis предприехме в 3 случая и хемостаза чрез сутура и антректомия при един болен. Всичките пациенти с данни за кървене бяха третиране посредством отворена хирургия. Среден болничен престой- 8 дни (7-10 дни). Средна интраоперативна кръвозагуба- 120 мл (50-200мл)Летални изходи се получиха при 19 болни.(8.19%)

Фиг.2 Съотношение мъже:жени



фиг.3 Операции при перфорирали язви



Обсъждане

През годините честотата на оперативни интеревенции по повод на усложнена язвена болест остава висока. При избора на хирургична методика мининвазивните техники предизвикват все по-голям интерес сред хирурзите. Най-голям процент усложнени форми на язвената болест, които отчетохме са язвените перфорации- 88.8%. При тези усложнения ние напълно подкрепяме становището на WSES (World Society of Emergency Surgery) за лечение на тези състояния. Според тях простата сутура с или без оментален пач е метод на избор при малко перфорации (<2 cm) и мининвазивните методи, извършени от опитни екипи, са напълно ефективни. (9)Аналогично е изказаното твърдение от ShanjunTan (10) по отношение на приложимостта на лапароскопията при тези състояния. Сутури на перфорационните места с или без пач предприехме при 156 болни(75.73%). В 21 от случаите операциите се извършиха лапароскопски. Най- честото усложнение,което отчетохме в нашето проучване е супурация на оперативната рана (Clavien-Dindo I). Такава отчетохме при 21 болни- 10.2%.Летален случай отчетохме при 18 болни- 7.76%.При пациентите се установи перфорация на язва с тотален перитонит съчетан с тежък коморбидитет- СН(n-9) и чернодробна цироза(n-6).При пациентите със стенотични явления най-често извършвахме стомашни резекции-10. В останалите случаи почти по равно биваше извършвана пилоропрастика (n-3) и гастроентероанастомоза (n-4). В тази група имахме отчетена една супурация на оперативна рана и нямаме отчетен летален изход. При болните с данни за кървяща язва основно извършвахме гастро или дуоденотомия с прошивка на кървящата язва, съчетана с лигиране на a.gastroduodenalis при част от болните (3/8). При един болен извършихме антрумектомия. Като усложнение отчетохме повторно кървене при един болен, наложило повторна ревизия. Летален изход при 1 болен поради развита полиорганна недостатъчност.

Заключение

Основен метод на лечение на язвената болест остава консервативната терапия. Независимо от терапевтичните постиженията при тези състояния, усложнените форми на болестта и тяхното хирургично лечение остават често срещан проблем. За постигането на добри лечебни резултати при усложнените състояния е важно ранното им диагностициране и агресивно лечение. Лапароскопската хирургия е приложима и напълно съпоставима на конвенционалната при хирургичното лечение на усложнената язвена болест.

Литература

[1] Daniel V, Wiseman J, Flahive J, Santry H,Predictors of mortality in the elderly after open repair for perforated peptic ulcer disease, Journal of Surgical Research,2017,Vol 215,pp 108-113

[2] Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC; Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality; Digestion. 2011;84(2):102-13.

[3] Национален Статически Институт, Здравеопазване 2016, София 2017

[4] Lolle I, Møller MH, Rosenstock SJ;Association between ulcer site and outcome in complicated peptic ulcer disease: a Danish nationwide cohort study.; Scand J Gastroenterol. 2016 Oct;51(10):1165-71

[5] Malmi H, Kautiainen H, Virta LJ, Färkkilä MA; Increased short- and long-term mortality in 8146 hospitalised peptic ulcer patients.; Aliment Pharmacol Ther. 2016 Aug;44(3):234-45

[6] Güzel H, Kahramanca S, Şeker D, Özgehan G, Tunç G, Küçükpınar T, Kargıcı H.; Peptic ulcer complications requiring surgery: what has changed in the last 50 years in Turkey.; Turk J Gastroenterol. 2014 Apr;25(2):152-5

[7] Kjetil Søreide, Kenneth Thorsen, Ewen M Harrison, Juliane Bingener, Morten H Møller, Michael Ohene-Yeboah, Jon Arne Søreide,Perforated peptic ulcer,The Lancet,Volume 386, Issue 10000,2015,pp1288-1298

[8] Marzougui Y, Missaoui K, Hannachi Z, Dhibi Y, Kouka J, Dziri C, Houissa M., Postoperative peritonitis: prognostic factors of mortality, Arch Inst Pasteur Tunis. 2014;91(1-4):67-76

[9] Sartelli M et al., The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections, World Journal of Emergency Surgery201712:29,doi.org/10.1186/s13017-017-0141-6

[10] Shanjun Tan, Guohao Wu, Qiulin Zhuang, Qiulei Xi, Qingyang Meng, Yi Jiang, Yusong Han, Chao Yu, Zhen Yu, Ning Li,Laparoscopic versus open repair for perforated peptic ulcer: A meta analysis of randomized controlled trials,International Journal of Surgery,Volume 33, Part A,2016,pp 124-132

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ГАНГРЕНА НА ФУРНИЕ-ЛЕЧЕНИЕ

Бойко Атанасов[1,2,4], Николай Белев[3,4], Джевдет Чакъров [1,2], Димитър Хаджиев[1,2], Елена Хаджиева[1,2], Елеан Зънзов[1], Ваня Анастасова[1]

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

FOURNIER'S GANGRENE-TREATMENT

Boyko Atanasov[1,2,4], Nikolay Belev[3,4], Djevdet Chakarov[1,2], Dimitar Hadzhiev[1,2], Elena Hadzhieva[1,2], Elean Zanzov [1], Vania Anastasova [1]

1. Department of Propaedeutics of Surgical Diseases, 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: Fournier's gangrene is a rapidly developing life-threatening condition. Reported frequency of this disease varies between 1.6-1.9 / 100,000 men. It is characterized by a fulminant form of necrotizing fasciitis with involvement of the perineal, perianal and genital region. The heterogeneity of this disease and its aggressive development are determinants of high morbidity and mortality in patients. Early diagnosis and multimodal approach of treatment are key factors in fighting this disease.

Key words: Fournier's gangrene, surgical treatment

Въведение

Гангрената на Фурние е бързо развиващо се животозастрашаващо състояние. Съобщаваната в литературата честота на тази болест варира в рамките на 0.3-1.9/100 000 мъже. Честотата

на засягане на жените не е много ясна, поради липсата на достатъчно информация и честото неразпознаване на тази гангрена от клиницистите. Известно още от 1883 г., независимо от развитието на медицината, това заболяване продължава да е съпроводено с висока смъртност. Различните автори, в своите проучвания, споменават за нива на смъртност от 20-40%. Гангрената на Фурние се характеризира с фулминантно протичаща форма на некротизиращ фасциит със засягане на перинеалното, перианалното и гениталното пространство. Хетерогенността на този болестен процес и агресивното му развитие са определящи за високия морбидитет и морталитет при болните. Основни предразполагащи фактори са захарния диабет, артериалната хипертония, алкохол, възраст и понижения имунитет. Известни са няколко основни точкови системи за оценка тежестта на заболяването и неговата прогноза. Това са Fournier's Gangrene Severity Index (FGSI), Uludag Fournier's Gangrene Severity Index (UFGSI), Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI), и Surgical Apgar Score (sAPGAR). Ранната диагностика и мултимодалния подход на своевременно лечение са ключови фактори в борбата с тази болест.(1,2,3,4,5)

Материали и методи

В нашето проучване сме анализирали ретроспективно всички пациенти лекувани по повод на Гангрена на Фурние. Обследвали сме периода от 2005 до 2017 г в ХО на УМБАЛ „Еврохоспитал“ и Първа хирургична клиника на УМБАЛ“Св.Георги“-Пловдив. Оценка на болните се извърши по няколко критерии- ASA score; пол и възраст; придружаващи заболявания и смъртност.

Резултати

За обследвания период в двете хирургични звена са хоспитализирани и лекувани по повод на Гангрена на Фурние- 18 болни. От тях 14 мъже и 4 жени. (фиг.1)Възрастта на пациентите варираше между 34 и 72 години. При всички болни оплакванията датираха над два дни. Най-чест симптом при тях се явяваше фебрилитет и болка в перианалната област. По отношение на предразполагащи фактори установихме захарен диабет при 12 болни (66.7%). Диагностиката на тези състояния се изразяваше в клиничен преглед и лабораторни кръвни тестове. Образна диагностика- ехография и КТ извършихме при 7 болни. Бройката на хирургичните дебридмани варираше от 2-9. При 3 болни в лечението на тази патология използвахме VAC терапия. Извеждане на колостома се наложи да бъде извършена при една пациентка, а орхидектомия се приложи при двама мъже. Летален изход имахме при 4 болни (22,2%). (фиг.2)

Фиг.1 Разпределение по пол

Обсъждане

За обследвания период лекувахме 18 болни с гангрена на Фурние. Основно засегнат беше мъжкия пол- 14/18. Най-често срещаното придружаващо заболяване беше захарен диабет- 66,7%. За оценка на тежестта на възпалителния процес използвахме утвърдената скала на FGSI.(6,7,8) Среден индекс за нашите болни беше 6. По отношение на извършените оперативни интервенции извършвахме многократни дебридмани и некректомии, до овладяване на възпалителния процес. При двама болни, поради тежестта на инфекцията се наложи извършването и на орхидектомии. Стома изведохме при една пациентка с гангрена на Фурние на базата на късна анастомозна инсуфициенция след дебелочревна операция. Подобно на изнесените в литературата данни за приложимостта на VAC-терапия при тези състояние, ние също приложихме тази методика и получихме добри резултати. Този тип терапия предприехме при 3 болни, като при тях отчетохме бързо овладяване на тежкия възпалителен процес и ранно затваряне на раните. (9,10). Летален изход получихме при 4 болни (22,22%) на базата на тежък сепсис и полиорганна недостатъчност.

Заключение

Гангрената на Фурние е рядко срещано, но много сериозно заболяване. То е съпроводено с високи нива на смъртност. Лоши прогностични фактори се явяват по-високата възраст,

късната диагноза и забавено лечение, като често поставянето на точна диагноза е трудно. Нейното ранно откриване и агресивните хирургични подходи са от ключово значение за добрите следоперативни резултати.

Литература

[1] Wróblewska M, Kuzaka B, Borkowski T, Kuzaka P, Kawecki D, Radziszewski P.; Fournier's gangrene--current concepts.; Pol J Microbiol. 2014;63(3):267-73.

[2] Zhu XD, Ding F, Wang GD, Shao Q.; Different scoring systems to evaluate the prognosis of Fournier's gangrene: A comparative study; Zhonghua Nan Ke Xue. 2015 Aug;21(8):720-3.

[3] Tuncel A, Keten T, Aslan Y, Kayali M, Erkan A, Koseoglu E, Atan A.; Comparison of different scoring systems for outcome prediction in patients with Fournier's gangrene: experience with 50 patients.; Scand J Urol. 2014 Aug;48(4):393-9

[4] Palvolgyi R, Kaji AH, Valeriano J, Plurad D, Rajfer J, de Virgilio C.; Fournier's gangrene: a model for early prediction.; Am Surg. 2014 Oct;80(10):926-31.

[5] Sorensen M, Krieger J, Rivara F, Broghammer J, Klein M, Mack Ch, Wessells H; Fournier's Gangrene: Population Based Epidemiology and Outcomes; J Urol. 2009 May; 181(5): 2120–2126.

[6] Roghmann F, von Bodman C, Löppenberg B, Hinkel A, Palisaar J, Noldus J.; Is there a need for the Fournier's gangrene severity index? Comparison of scoring systems for outcome prediction in patients with Fournier's gangrene.; BJU Int. 2012 Nov;110(9):1359-65.

[7] Shashirekha C.A.,Pramod T., Nagaraj K.N., Harish Kumar,Rakesh N. Evaluation of Fournier's gangrene severity index in the management of Fournier's gangrene:a retrospective study; Int Surg J. 2016Feb;3(1):169-172

[8] Satyajeet Verma, Ashutosh Sayana,Sanjay Kala,Sujeet Rai; Evaluation of the Utility of the Fournier's Gangrene Severity Index in the Management of Fournier's Gangrene in North India: A Multicentre Retrospective Study; J Cutan Aesthet Surg. 2012 Oct-Dec; 5(4): 273–276.

[9] Bove P et al.; Effectiveness of Vacuum-Assisted Closure Therapy (VAC) in the management of disseminated fournier's gangrene: A multicentre study; European Urology Supplements, Volume 17, Issue 8, September 2018, Page 195

[10] Ersin Ozturk.Halil Ozguc.TuncayYilmazlar;The use of vacuum assisted closure therapy in the management of Fournier's gangrene;The American Journal of Surgery Volume 197, Issue 5, May 2009, Pages 660-665

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЛАПАРОСКОПИЯТА КАТО ДИАГНОСТИЧЕН МЕТОД ПРИ ОСТРИЯ ХИРУРГИЧЕН КОРЕМ

Димитър Димитров, Красимира Станева, Щерю Попов, Димитър Цветков
УМБАЛ „Еврохоспитал" Пловдив- ХО

DIAGNOSTIC LAPAROSCOPY IN ACUTE ABDOMEN

Dimitar Dimitrov, Krasimira Staneva, Shteryu Popov, Dimitar Cvetkov
UMHAT "Eurohospital" Plovdiv- Surgical Unit

Abstract: Diagnostic laparoscopy was introduced more than half a century ago however it only gains popularity in the last decade. Today laparoscopic surgery is a preferred method in a number of conditions. Mini invasive methods has found their place in not only planned surgery but also in emergency surgery. Despite that the role of laparoscopy in acute abdomen is not completely defined. In this article we are reviewing and analyzing the role of laparoscopy as a diagnostic tool in acute surgical conditions.

Key words: diagnostic laparoscopy , laparoscopic surgery, acute abdomen

Въведение

Диагностичната лапароскопия е известна повече от половин век, но едва през последните десетилетия придобива по-голяма популярност. [1,5,10] В наши дни разработването на нови инструменти и усъвършенстването на установените хирургични техники правят лапароскопската хирургия предпочитан хирургичен подход при редица заболявания.[2] Едно от основните предимства на тази методика е възможността за съчетаване едновременно на диагностициране и лечение на редица болести. В случаите на наличие на остър хирургичен корем, ранната диагностика и избора на най-правилна хирургична тактика са ключов момент в постигането на добри лечебни резултати. Това кара все повече хирурзи да намират приложение на лапароскопските методики при тези спешните хирургични състояния. Въпреки това, ролята на този тип процедури в спешната хирургия все още не е напълно изяснена и остава дискутабилна. Миниинвазивните техники намират приложение и при оценката на тежестта на различните коремни травми.[6]

Цел на нашето проучване е да представим и анализираме нашия опит в използването на лапароскопските методики като диагностичен и лечебен метод, в случаите на остър хирургичен корем, за период от 5 години .

Материали и методи

За периода 06.2012 г. до 06.2017 г. в ХО на УМБАЛ „ Еврохоспитал“- Пловдив, бяха извършени 147 лапароскопии при случаи на остър хирургичен корем. В 112 от случаите в диагностиката на тези състояния освен извършването на абдоминална ехография и рентгеново изследване на корем, се извърши и КТ на корем по спешност. При 87 от скенерографските изследвания освен коремна област допълнително се обследва и малък таз. При 39 от пациентите образните и лабораторни резултати не спомогнаха за поставянето на точна диагноза. В тези случаи се наложи използването на лапароскопия като диагностичен метод. Разпределението на тези болни е демонстрирано в следващата таблица.(табл.1)

Таблица 1 Разпределение на лапароскопираните пациенти с остър хирургичен корем според хирургична диагноза

диагноза	Общ брой	Честота-%	Лапароскопско лечение (% от общия брой)
Билиарен перитонит	56	38,1%	48 (32,7%)
Остър апендицит-деструктивен	29	20,0%	29 (19,7%)
Стомашна перфорация	18	12,2%	12 (8,2%)
Дебелочревни перитонити	15	10,2%	9 (6,1%)
Тънкочревни перфорации	10	7,0%	6 (4,1%)
ОХК от гинекологичен произход	8	5,4%	8 (5,4%)
Инфектиран асцит	7	4,7%	7 (4,8%)
Мезентериална тромбоза	2	1,4%	-
Мекелов дивертикул	1	0,5%	1 (0,6%)
Некротичен панкреатит	1	0,5%	-
Общо	147	100%	120 (81,6%)

Резултати

За обследвания период оперирахме 147 пациенти, като от тях 81 бяха жени и 66 мъже. Средната възраст на пациентите беше 62,6 ±14,26 год (обхват 29-84). При 120 от случаите диагностичната лапароскопия премина и в лечебна процедура. Перфорация на пептична язва с перитонит установихме при 18 болни (12 мъже и 6 жени). Остър перитонит от

апендикуларен произход установихме при 29 болни (14 мъже и 15 жени). Средна възраст на оперираните болни 34.8±7,52 год(обхват 29-38). Билиарен перитонит установихме при 56 болни. Към тази тази група причислихме и случаите с повторни или диагностични лапароскопии при следоперативни усложнения налагащи ревизии след операции върху хепато-билиарната система. Перитонит на базата на тънкочревни и дебелочревни перфорации, и инсуфициенции установихме при 25 болни, мъже- 11 и жени-14. Лапароскопия с диагностициран остър хирургичен корем от гинекологичен произход, извършихме при 8 жени. Друга причина за остро хирургично заболяване, диагностицирано и третирано посредством миниинвазивни методи беше инфектиран асцит. Такава патология установихме при 7 болни. В останалите 4 случаи при извършване на лапароскопска ревизия на коремната кухина намерихме следните патологични процеси: 1 пациент с перфорирал Мекелов дивертикул; 2 болни с мезентериална тромбоза; 1 случай на некротичен панкреатит.

Обсъждане

Лапароскопията се явява все по-чест метод на избор при лечението на редица коремни заболявания. Тя намира широко приложение и в спешната хирургия. Често този тип процедури са предпочитана методика и в случаите на недостатъчна диагностична информативност получена от стандартните образни методики. Важно е да се отбележи и факта, че при определени състояния и селектирани болни, тези процедури могат да бъдат и с лечебен ефект.[3,11]. В нашето проучване, лапароскопско лечение на болестния процес се извърши в 120 от 147 диагностични лапароскопии (81,6%).Случаи като деструктивни форми на острия апендицит и усложнена дивертикулозна болест, в миналото бяха немислими за третиране посредством миниинвазивни методики при откриването им при диагностични лапароскопии. Днес лапароскопията се явява безопасно средство за тяхното лечение.[7,8] В литературата подробно е описана и анализирана диагностичната точност на лапароскопската експлорация на коремната кухина. Тя е особено висока, като при неселектирани болни като може да достигне и до 100%.[4]. Резултатите, които ние постигнахме са 92.5%(136/147). Лапароскопията като диагностичен метод, при невъзможност за поставяне на диагноза чрез образни методики, използвахме при 26.5%(n-39) болни. В литературата остава спорен въпроса за приложимостта на лапароскопията в случаите на перитонит, въпреки изказаните тези за добри лечебни резултати при извършването им от опитни екипи и във водещи центрове. [9] При 17 болни по време на лапароскопията установихме тежък тотален фибрино-пурулентет перитонит. При тези пациенти се взе решение за преминаване към лапаротомия. Диагностична лапароскопия извършихме и при 12 пациенти със затегнат следоперативен период и данни за остър хирургичен корем, налагащ повторна ревизия. При 5 от случаите се отдаде лапароскопската експлорация да премине и в лечебна.

Заключение

Поставянето на точна диагноза, показанията за оперативна интервенция и избора на най-добра хирургична тактика са от ключово значение за постигането на добри резултати в лечението на острите коремни заболявания. Хирургичното лечение на тези спешни

състояния продължава да бъде актуален проблем и продължаващо предизвикателство за всички хирурзи. Въвеждането и все по-широкото използване на лапароскопските методики при тези състояния като диагностичен и лечебен метод са важен етап в стремежа за получаване на по-добри лечебни резултати. В нашата практика лапароскопското лечение на тези състояния, след диагностична лапароскопия е над 80%. Тяхната приложимост от опитни хирурзи води до добри лечебни резултати и не е съпроводена с повишени нива на морбидитет и морталитет при болните с остър хирургичен корем.

Литература

[1] Vecchio R, MacFayden BV, Palazzo F.; History of laparoscopic surgery.;Panminerva Med. 2000 Mar;42(1):87-90.

[2] Sakakushev B, Atanasov B;. GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS FOR LAPAROSCOPIC TREATMENT OF ACUTE ABDOMEN IN THE FIRST DECADE OF 21ST CENTURY; Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив, серия Г.Медицина, фармация и дентална медицина т. XVIII. ISSN 1311-9427. 2016.стр. 107-111.

[3] Sartelli et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conferenceWorld Journal of Emergency Surgery (2017) 12:22 [3] Huerta Sergi, Dineen Sean P. Current Strategies in the Management of Adenocarcinoma of the Rectum http://dx.doi.org/10.5772/55827

[4] Атанасов,Б. Белев,Н. Атанасов,Ч; Място на лапароскопските процедури при лечението на остри перитонити- ЕНДОУРОЛОГИЯ И МИНИМАЛНО ИНВАЗИВНА ХИРУРГИЯ JEMIS,година 6,бр1, стр 48-52 [7] Roscio F. et al., Outcomes of Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer in Elderly Patients, JSLS. 2011 Jul-Sep; 15(3): 315–321. doi: 10.4293/108680811X13125733357070

[5] Lupinacci R.M, Menegaux F., Trésallet C., Emergency laparoscopy: Role and implementation,Journal of Visceral Surgery,Volume 152, Issue 6, Supplement,2015,Pages S65-S71,ISSN 1878-7886.

[6] Berci G, Sackier JM, Paz-Partlow M, Emergency laparoscopy,The American Journal of Surgery,Volume 161, Issue 3,1991, Pages 332-335

[7] Атанасов Б., Белев Н., Сакакушев Б., Зънзов Е.МЯСТО НА ЛАПАРОСКОПСКАТА ХИРУРГИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА УСЛОЖНЕНИТЕ ФОРМИ НА ОСТЪР АПЕНДИЦИТ. - Научни трудове на Съюза на учените в България- Пловдив, 2017 серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XX, стр. 109-112. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line)

[8] Атанасов Б., Белев Н., Сакакушев Б., Зънзов Е; УСЛОЖНЕНА ДИВЕРТИКУЛОЗА-ХИРУРГИЧНИ ТАКТИКИ И ПОВЕДЕНИЕ- - Научни трудове на Съюза на учените в България- Пловдив, 2017 серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XX, ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017.стр. 105-108

[9] Атанасов Б, Белев Н, Сакакушев Б, Пенков Р, Хаджиев Д, Мошеков Е, Хаджиева Е КОНВЕНЦИОНАЛНИ И ЛАПАРОСКОПСКИ АПЕНДЕКТОМИИ;; Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г.Медицина, фармация и дентална медицина т. XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN2534-9392 (On-line). 2018,стр 101-105

[10] Roberts PM III, Bailey RH,Diagnostic Laparoscopy,Surgical Oncology Clinics of North America,Volume 3, Issue 4,1994,pages 645-652

[11] Navez B, Navez J,Laparoscopy in the acute abdomen,Best Practice & Research Clinical Gastroenterology,Volume 28, Issue 1,2014,Pages 3-17.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

„ АСОЦИАЦИЯ МЕЖДУ СЕРУМНИТЕ НИВА НА TNF ALPHA, HS CRP И СЪРДЕЧНО- СЪДОВИЯ РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ И РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ“

Величка Попова, Заприн Въжев, Мариела Генева- Попова[1], Анастас Баталов[1], Красимир Краев[1], Станислава Попова[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»

" ASSOCIATION BETWEEN THE SERUM LEVELS OF TNF ALPHA, HS CRP AND CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND RHEUMATOID POLYARTHRITE "

Velichka Popova[1], Zaprin Vazhev [2], Mariela Geneva- Popova [1], Anastas Batalov [1], Krasimir Kraev [1], Stanislava Popova [1]
1. Medical University of Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, UMHAT”Kaspela”
2. Medical University of Plovdiv, Faculty of Medicine, Department of Cardiosurgery, Clinica of cardiac surgery and vessels surgery, UMHAT”Sv. Geordy

Introduction: As early as 1995, Peter Libby studied molecular mechanisms, cell involvement and cytokine synthesis in patients with unstable angina pectoris and myocardial infarction. [1] He found that elevation of TNF-α in patients in the acute myocardial infarction (AMI) phase was associated with an increased risk of a recurrent vascular accident. [2] Its synthesis is aided not only by activated inflammatory cells in an unstable plaque or cardiomyocytes, but is also dependent on the expression of its receptors in all cardiovascular structures including the myocardium. [3] Excessive TNF-α production worsens the disease, and in acute myocardial ischemia, all cells including cardiomyocytes begin to synthesize de novo. [4] Further research has found that elevation of TNF-α following AMI leads to LV dysfunction and is predictive of sudden cardiac death (SCD) by a local mechanism. Cardiomyocyte apoptosis is enhanced and influences

remodeling of the moxar by matrix metalloproteinases (MMPs) and stimulation of fibroblast formation. [5]

Key words: TNF α-tumor necrosis factor alpha, ВСЗ inflammatory joint diseases, ACS acute coronary syndrome, AMI acute myocardial infarction, SCD sudden cardiac death , hs CRP high specific C-reactive protein

Въведение: Още през 1995 г. Peter Libby изследва молекулните механизми, клетъчното участие и синтеза на цитокини при пациенти с нестабилна ангина пекторис и миокарден инфаркт. [1] *Т*ой установява, че повишаването на нивото на TNF-α при пациентите във фазата след остър миокарден инфаркт (ОМИ) се асоциира с повишен риск от повторен съдов инцидент. [2] Синтезът му е подпомогнат не само от активираните възпалителни клетки при една нестабилна плака или от кардиомиоцитите, но е зависим и от експресията на рецепторите му във всички сърдечно-съдови структури [3] –Ексцесивната продукция на TNF-α влошава болестта, като в състояние на остра исхемия при ОКС всички клетки включително и кардиомиоцитите започват да го[33] синтезират de novo[4]. По – нататъшните търсения установяват, че

повишаването на нивото на TNF-α след ОМИ, води до ЛК дисфункция и има прогностично значение за внезапна сърдечна смърт (ВСС) чрез локален механизъм. Засилва се кардомицитната апоптоза и повлиява ремоделирането на миокарда чрез матриксните металопротеинази (ММР) и стимулирането на фибробластообразуването[5].

Ключови думи: TNF а- тумор некрозис фактор алфа, ВСЗ- възпалителни ставни заболявания, ОКС- остър коронарен синдром, ОМИ остър иокарден инфаркт, ВСС внезапна сърдечна смърт, hs CRP високоспецифичен Ц- реактивен протеин

Увод При пациентите с ВСЗ е налице по-висок интензитет и по-голяма продължителност на системното възпаление и съответно по-изразени локални механизми на атерогенеза, плакова нестабилност и прояви на ОКС Morgan и сътр. доказват, че блокирането на серумните нива на TNF-α води до даун регулация на рецепторите и ограничава експресията, а също и повлиява функциите на кардиомиоцитите при ОКС. При това въздействие върху локалните и системни прояви е логично да се предположи редукция на СС риск [6]. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca и Maria Cristina de Oliveira Izar анализират данните за hsCRP като важен прогностичен фактор за тежестта на ОКС, което се използва в скалите за изчисляване на риска от СС смърт, а също и в скалите за възпалителна активност на ВСЗ. Отразява продължителността и измерва нивото на възпаление, освен това не се влияе от възрастта, етническа и географска принадлежност

Материали и методи: В проучването са включени 72 пациенти с ОКС(средна възраст 69.59 ± 7.22). от които 23 с поставена диагноза серопозитивен ревматоиден артрит (РА) на средна възраст 68.74 ± 7 и 49 пациента без РА (средна възраст 70. 09 ± 6.39). , контролна група зрави средна възраст 70.39 ± 7.40 Изследваните показатели са серумните нива на TNF alpha на 24 и 48 h и hs CRP при пациенти с остър коронарен синдром Оценката на сърдечно- съдовия риск се осъществи с GRACE score скалата - показатели за оценка- възраст, АН , пулсова честота, серумно ниво на креатинин, сърдечен арест, промени в СТ сегмента, абнормни сърдечни ензими , ОСН- клас по Killip. **Място на изследване**: Катедра по сърдечна и съдова хирургия към МУ Пловдив и клиника по кардиохирургия. Всички

пациенти са подписали информирано съгласие и са спазени всички изисквания за защита на правата на пациента според декларацията на Хелзинки**. Използвани тестове:** .umor Necrosis Factor ELISA Kit (TNF) Kit No. ABIN625441, RayBiotech измерва се на 24 и 48h.Hs CRP –норма – 0.5 до 10 mg/L – китове за hs-CRP на фирмата AMP Diagnostics BR- 5420-S, референтни нива под 5 mg/l, като за СС риск те са под 3 mg/l. *м*инимално ниво на детекция 20 pg/mL- максимално 10 ng/mL Статистическа ораотка SPSS – версия 24 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).

Резултати: Серумното ниво на TNF alpha ng/ml- на 24 h при пациенти с РА – (n =23) е 9.77 (± 6.06), съответно без РА- (n= 49)- 9.48 (±7.86), съответно на 48 h нивата му се задържат само в груата с РА

Таблица 1: *Резултати от теста на Крушкел-Уолис за серумното ниво на TNFα (24 и 48 часа) при трите групи пациенти*

Измерения	Група	Брой пациенти (N)	Средна стойност $\bar{X}$	Стандартно Отклонение (SD)	Хи-квадрат χ 2 (df 2)	Значимост (p)
sTNFα 24 часа	RA	23	9.77	6.06	22.362	0.000**
	Без RA	49	9.48	7.86		
	Здрави контроли	40	5.07	1.90		
sTNFα 48 часа	RA	23	9.98	4.57	41.412	.000**
	Без RA	49	5.01	3.31		
	Здрави контроли	40	5.24	1.61		

** Статистически значима разлика при ниво на грешка (alpha) = .01; * Статистически значима
разлика при ниво на грешка (alpha) = .05

Резултати hs CRP: по-високи нива в групата с ОКС спрямо здравите контроли, значителна разлика при пациентите с РА

Таблица 2: *Резултати от теста на Крушкел-Уолис за* нивото на синтез hsCRP

Маркери	Група	Брой пациенти(N	Средна стойност	Стандартно отклонение (SD)	Хи-квадрат χ 2 (df 2)	Значимост (p)
hsCRP	RA	23	28.82	12.75	86.665	.000**.
	Без RA	49	23.67	16.25		
	Здрави контроли	40	2.60	1.24		

** Статистически значим корелационен коефициент при ниво на грешка (alpha) = .01;
* Статистически значим корелационен коефициент при ниво на грешка (alpha) = .05

Таблица 3: *Резултати от корелационния анализ между hsCRP и* TNFα

Корелация на Спирмън hsCRP	TNFα (24 h)	TNFα (48 h)
Коефициент	.074	.360**
Значимост (p)	.479	.000
Брой	72	72

** Статистически значим корелационен коефициент при ниво на грешка (alpha) = .01;

* Статистически значим корелационен коефициент при ниво на грешка (alpha) = .05

ивата на hs CRP корелират със серумните нива на TNFα на 48h

езултати : GRACE Score Scale

тойностите за GRACE score scale са за пациентите с PA - 140.46 (±27.24) без PA- 137.26 ±24.12) са значиително по високи.

Таблица 4 *Резулати от съпоставката на пациенти с RA и без RA и GRACE Score*

	Група	Брой (N)	Средна стойност $\bar{X}$	Стандартно Отклонение (SD)	Ман-Уитни U	Значиост p
Grace Score	с RA	23	125.50	28.58	781.00	.030*
	без RA	46	140.45	27.24		

* Статистически значима разлика при ниво на грешка (alpha) = .01; * Статистически значима разлика при ниво на грешка (alpha) = .05

аблица 5: Резултати относно връзката между риска от смърт в следващите 6 месеца GRACE Score и TNFα

орелация а Спирмън		TNFα 24h	TNFα 48h
Grace Score	Коефициент	.234*	-.122
	Значимост (p)	.022	.246
	Брой	72	72

* Статистически значима разлика при ниво на грешка (alpha) = .01; * Статистически значима разлика при ниво на грешка (alpha) = .05

зводи:

ивата на TNFα и hs CRP са завишени при пациентите с PA и ОКС спрямо пациентите с КС без PA

ивата на hs CRP корелират със серумните нива на TNFα на 48 ия час, които биха били пределящи а пациентите с PA

алице е асоциация между GRACE Score и наличие на PA

eferences:

ibby P , Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit M, Packer M. Elevated circulating levels of tumor ecrosis factor in severe chronic heart failure; The New England Journal of Medicine; 990;323(4):236-241

ibby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation. 1995;91:2844 –2850

araduman M, Sengul A , Oktenli C, Pekel A, Yesilova Z, Musabak U, Sanisoglu S. , Celalettin , Oben B, Ismail K., Harun T., Metin O.- Tissue levels of adiponectin, tumour necrosis factor- pha, soluble intercellular adhesion molecule-1 and heart-type fatty acid-binding protein in human oronary atherosclerotic plaques- Clinical endocrinology 2006; 64(2); 196–202

rmseth M., Major S, Stafford M., MacRae F., Fazio L. and Zhu S Antiatherogenic effects of umor necrosis factor- inhibition loss of macrophage low-density lipoprotein receptor related rotein 1 confers ; Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2016; 36(8):1483-95

Seropian, I, Sonino Ch.,Van Tassell B., Biasucci L., Abbate A. Inflammatory markers in ST-elevation acute myocardial infarction , European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care; 2015 ; 5(4): 382-395

Morgan L, Emery P, Porter D, et al .Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: long-term safety and survival using prospective, observational data; Rheumatology (Oxford)2014;53:186–94

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ИНЦИДЕНТАЛНО ОТКРИТИ ПРОСТАТНИ КАРЦИНОМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ ЛЕКУВАНИ ЗА ХИПЕРПЛАЗИЯ НА ПРОСТАТАТА

Петър Антонов, Атанас Иванов, Иван Дечев
Медицински университет – Пловдив
Катедра по урология и обща медициа
УМБАЛ „Св. Георги“ гр Пловдив
Клиника по урология

IVIDENTAL PROSTATE CANCERS IN PATIENTS TREATED FOR BENIGNE PROSTATE HYPERPLASIA

Petar Antonov, Atanas Ivanov, Ivan Dechev
Medical University – Plovdiv
Department of Urology and General Medicine
University Hospital “Sv. Georgi” Plovdiv
Clinic of Urology

Abstract.
Introduction. Incidental prostate carcinoma is the carcinoma that is verified after the histopathology examination of the operated carcinoma. Incidental prostate carcinoma is present at 5-20% of the operated patients because of the hyperplasia of the prostate. Prostate carcinoma is a common tumor of the uro-genital in men. The incidence and mortality from t
he prostate carcinoma is increasing all over the world. Around 2.6 million people are diagnosed with prostate carcinoma yearly. The aim of the study is to define the incidental prostate carcinoma in our patients of Kosovo, detected by TURP and open adenoma enucleation for assumed benign hyperplasia.
Material and methods. We present our retrospective study for 1498 patients treated in University clinic of urology with focus about incidental prostate cancers.

Results. The study conducted in 1498 patients in the age group showed prostate cancer in 58 patients (3.9%). The mean age of patients with accidentally detected prostate cancer was 67.2 ± 9.21 years (59-86 years).

Most patients were found at the age of 60-69 years (41.4%), and most were treated with transurethral resection of the prostate (68.5%).

Conclusion. Incidentally discovered carcinomas in the modern era of PSA, ultrasound diagnosis and large-scale screening programs are decreasing. However, in younger men their discovery is of fundamental importance for the radical treatment and enhancement of survival in this subpopulation.

Key worads; incidental prostate cancer

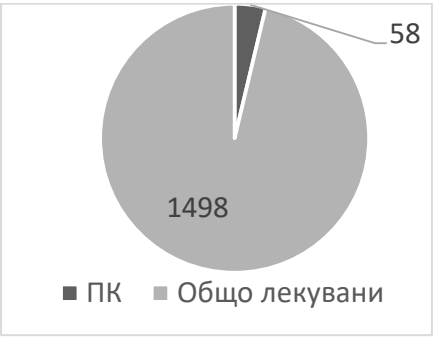
Въведение. Карцинома на простатната жлеза е често онкологично заболяване, заемащо второ място в онкологичната структура при мъжете. Епидемиологичните проучвания показват наличието на географски и расови различия в разпространението на заболяването. Най-ниска е честотата в Азия, средна е в Африка и Източна Европа, а най-висока честота е регистрирана в Западна Европа и Северна Америка. Заболяването клинично се изявява при 8 % от мъжете. Инциденталният простатен карцином се дефинира като като безсимптомен карцином, открит след микроскопско изследване на резектирана тъкан, което преди това клинично е била определена като бенигнена. Понастоящем простатния карцином е много по-често диагностициран при безсимптомни мъже и локализирано заболяване. За разлика от ниския процент на клинична презентация, по аутопсионни данни до 60 % от мъжете на 70 годишна възраст и 80 % от 80-годишните пациенти се установава латентен, клинично неизявен простатен карцином (Helfand, 2009). Налице са често пациенти които се презентират със симптоми на долните пикочни пътища предполагаемо причинени от доброкачествена простатна хиперплазия. При тях не се манифестират клинични симптоми на онкологично заболяване, клиничният преглед чрез дигитална паплация на простатата не установява специфични патологични отклонения, а стойностите на простатно специфичния антиген (PSA) са в референтни стойности. От друга страна е възможно при част от пациентите да са налице извършвани биопсии на простатата поради отклонения от стойностите на PSA и дигиталната ректална палпация, при които обаче от патологичното изследване да не е установено наличие на простатен карцином.

Цел. Целта на настоящето ретроспективно проучване е да анализираме случаи с инцидентално открит простатен карцином при хирургия по повод хиперплазия на простатата.

Материали и метод. Извършено е ретроспективно проучване в Клиниката по урология на УМБАЛ „Св. Георги“ гр. Пловдив за 5 годишен период (2013-2017) при 1498 пациенти лекувани за ДПХ чрез ендоскопски и класически оперативни методи.

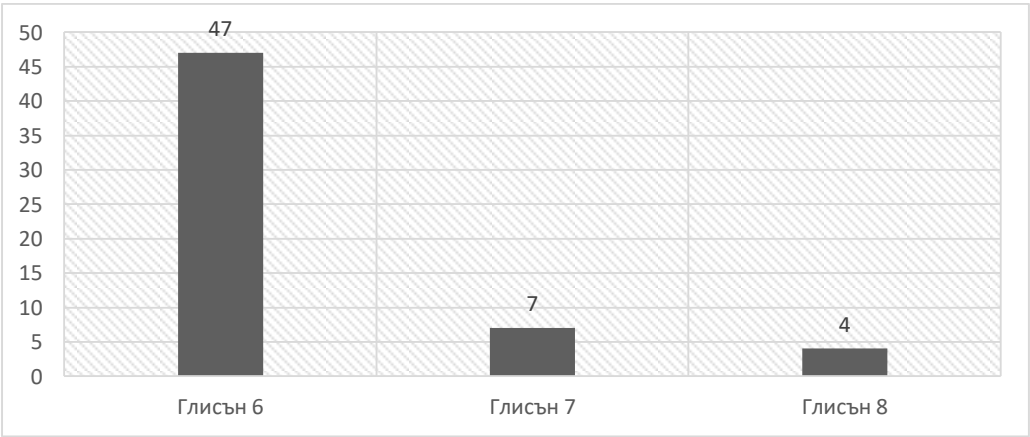
Предоперативно всички пациенти са били диагностицирани с хиперплазия на простатата, на база изследване на PSA и липса на патологични находки при ректалното изследване на простатата.

Резултати. Извършеното проучване при 1498 пациенти на възраст установява наличие на простатен карцином при 58 пациенти (3,9%). Средната възраст на пациентите с инцидентално открит простатен карцином е 67,2±9,21 години (59-86 години). Най-много пациенти са открити във възрастта 60-69 години (41,4%), а болшинството от тях са били лекувани с трансуретрална резекция на простата (68,5%) (фиг. 1).



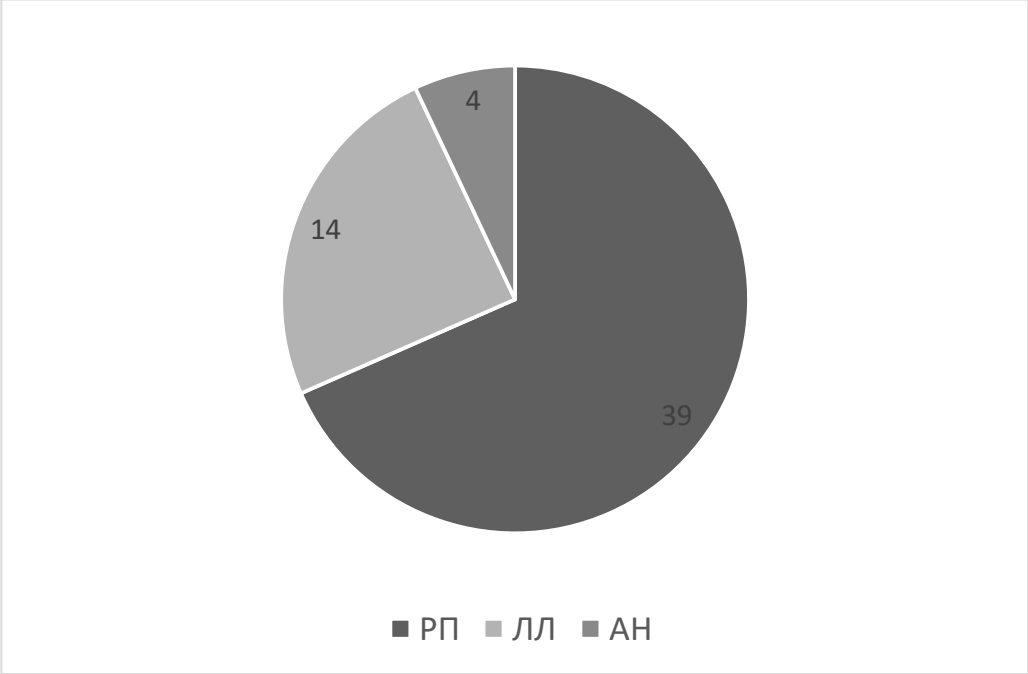
Фиг. 1. Съотношение на инцидентално откритите карциноми.

Анализът на хистологичната диференциация на установените инциденталоми установява следното: по *Глисън: 6* – 47 пациенти; *по Глисън 7 – 7 пациенти*; *по Глисън 8* – 4 пациенти (фиг. 2).



Фиг. 2. Разпределение според степента на малигненост.

Според последвалото лечение базирано на данните от образните, клиничните и параклинични изследвания, както и възрастта на пациента е извършено следното: радикална простатектомия при 39 пациенти, дефинитивно радикално лъчелечение при 14 пациенти и активно наблюдение при 4 пациенти (фиг. 3).



Фиг. 3. Приложено лечение

Дискусия. Значението на диагнозата карцином на простатата при млади мъже е добре и сигурно утвърдено в съвременната урологична практика. Настоящето ретроспективно проучване потвърждава това че, инцидентално установените простатни карциноми при млади мъже са относително чести, което е от изключително значение за последващото онкологично поведение. През 2002 *г Union Internationale Contre de Cancer (UICC)* дефинира патологичния стадий T1 като „случайно открит карцином съставляващ 5% или по малко от резектираната тъкан“ (Jones, 2009). Честотата на инцидентално откритите T1a-T1б през последното десетилетие карциноми намалява. От една страна е налице понижаване на честотата на ДПХ-свързаната хирургия поради повишаване на използването на медикаментозно лечение, от друга страна е налице рутинно използване на PSA като скринингов лабораторен маркер.

Трансуретралната резекция на простата е все още референтен „златен стандарт“ за лечение на симптоми на долните пикочни пътища предизвикани от доброкачествена простатна хиперплазия. Налице са обаче понастоящем и други минимално-инвазивни методи и медикаменти за лечение на обструктивните симптоми при пациентите. Нито един от тези методи обаче не е в състояние да осигури хистологична диагноза. В пред- PSA ерата чрез негативно дигитално ректално туширанеи последваща ТУР на простатата са откривани до 27 % инцидентални карциноми. Публикувани са няколко сравнителни проучвания за инцидентално откритите карциноми в пред- и след-PSA периода, като е отчетено понижаване от 27 % до 9% в наши дни на тези карциноми. В наши дни повишеният серумен PSA в констилация с негативно ректално туширане често се асоциира с вероятен простатен карцином и е индикация за простатна биопсия (Dellavedova, 2010). Комбинацията обаче от ниски серумни нива на простатно-специфичния антиген и негативно за карцином дигитално ректално изследване при наличие на обструктивни симптоми неповлияващи се медикаментозно лечение е индикация за хирургично лечение. Според зоналната теория за простата на McNeal, чрез ТУР се отнема тъкан от транзиторната зона на простатната жлеза

и само транзиторни карциноми могат да бъдат установени (Sregley, 2009). За разлика от това простатният карцином произхожда от периферната зона, което лимитира установяването му чрез ендоскопска резекция от една страна (Voigt, 2011). Биопсията на простатната жлеза от друга страна обаче, рутинно не се прилага при пациенти с нормални серумни нива на PSA и липса на суспектни находки при ректалното изследване. Резултатите от нашето проучване (3.9%) са съпоставими и по-ниски от публикуваните в литературата, ние отчитаме, че това се дължи на въведеният в България масов скрининг за простатен карцином при мъжете над 50 г възраст и ритинното изследване чрез простатни биопсии на всички пациенти суспектни по клинични и/или лабораторни данни за простатен карцином. Въпреки това, значението на инцидентално открити карциноми при по-млади мъже е от изключителна важност и значение за радикалното им лечение.

Заключение. Инцидентално откритите карциноми в модерната ера на PSA, ултразвукова диагностика и мащабни скринингови програми намаляват. Въпреки това, при по-млади мъже откриването им е от фундаментално значение за радикалното лечение и повишаване на преживяемоста при тази субпопулация.

Библиография

1. S. Voigt, F. Huttig, R. Koch et al., “Risk factors for incidental ¨ prostate cancerwho should not undergo vaporization of the prostate for benign prostate hyperplasia?” Prostate, vol. 71, no.12, pp. 1325–1331, 2011.
2. J. R. Srigley, P. A. Humphrey, M. B. Amin et al., “Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland,” Archives of Pathology and Laboratory Medicine, vol. 133, no. 10, pp. 1568–1576, 2009.
3. K. T. Mai, P. A. Isotalo, J. Green, D. G. Perkins, C. Morash, and J.P. Collins, “Incidental prostatic adenocarcinomas and putative premalignant lesions in TURP specimens collected before and after the introduction of prostrate-specific antigen screening,” Archives of Pathology and Laboratory Medicine, vol. 124, no. 10, pp. 1454–1456, 2000.
4. J. S. Jones, H. W. Follis, and J. R. Johnson, “Probability of finding T1a and T1b (Incidental) prostate cancer during TURP has decreased in the PSA era,” Prostate Cancer and Prostatic Diseases, vol. 12, no. 1, pp. 57–60, 2009.
5. T. Dellavedova, R. Ponzano, L. Racca, F. Minuzzi, and M. Dominguez, “Prostate cancer as incidental finding in transurethral resection,” Archivos Espanoles de Urologia, vol. 63, no. 10, pp. 855–861, 2010.
6. B. T. Helfand, C. B. Anderson, A. Fought, D. Y. Kim, A. Vyas, and K. T. McVary, “Postoperative PSA and PSA velocity identify presence of prostate cancer after various surgical interventions for benign prostatic hyperplasia,” Urology, vol. 74, no. 1, pp. 177–183, 2009.
7. K. Trpkov, J. Thompson, A. Kulaga, and A. Yilmaz, “How much tissue sampling is required when unsuspected minimal prostate carcinoma is identified on transurethral resection?” Archives of Pathology and Laboratory Medicine, vol. 132, no. 8, pp. 1313–1316, 2008.
8. C. Yoo, C. Oh, S. Kim et al., “Preoperative clinical factors for diagnosis of incidental prostate cancer in the era of tissueablative surgery for benign prostatic hyperplasia: a korean multi-center review,” Korean Journal of Urology, vol. 53, no. 6, pp. 391–395, 2012

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

СЕМИРИДИГНА УРЕТЕРОСКОПИЯ КАТО НАЧАЛНО ЛЕЧЕНИЕ НА БЪБРЕЧНА КОЛИКА

Ивайло Гецов, Иван Дечев
Медицински университет – Пловдив
Катедра по урология и обща медицина
УМБАЛ „Св. Георги“ гр. Пловдив
Клиника по урология

SEMI-RIGHID URETEROSCOPY USING IN INITIAL TREATMENT FOR RENAL COLIC

Ivaylo Getsov, Ivan Dechev
Medical University – Plovdiv
Department of Urology and General medicine
University Hospital “St. Georgi” Plovdiv
Department of Urology

Abstract

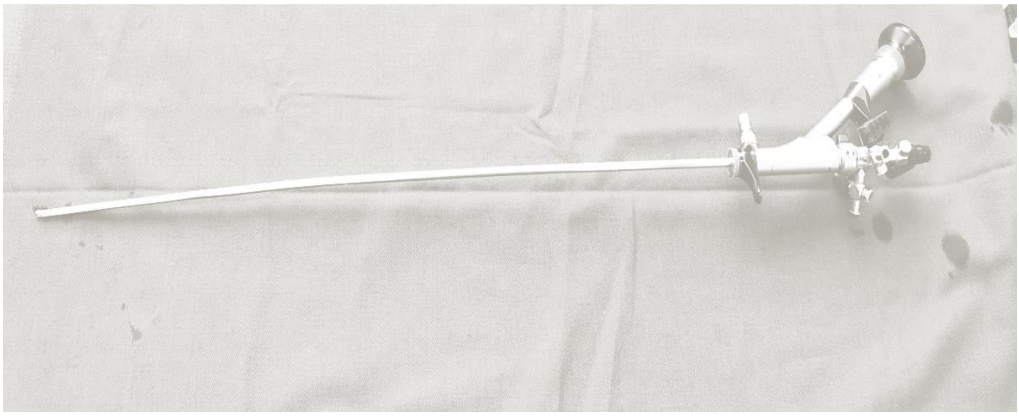
Introduction. Urolithiasis is common and well known diseases in clinical practice. There are two basic therapeutic options about treatment – extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopy. Ureteroscopy is minimally invasive option which is showed good results and safety.
Aim. We want to analyze our result in emergency patients treated by ureteroscopy.
Patients and methods. By retrospective analyze we describe 164 patient treaterd with semi rigid ureteroscope and ultrasound or Holmiom_YAG laser energy about fragmentation.
Results. Stone free patients after treatment are 87% without any serious complications.
Conclusion. Ureteroscopy in emergency patients with renal colic without infection is safety and high effective method of choice about all ages and category patients.

Key words: ureteroscopy, emergency patients, renal colic

Въведение. Бъбречно-каменната болест е добре познато и често срещано заболяване в рутинната клинична практика. Епидемиологичните данни посочват, че риска за заболяването през целия живот на пациентите е около 12 % за мъжете и 6% за мъжете, като е отчетен ръст и за двата пола през последните две десетилетия (Osorio, 2007). Това води до увеличаване на пациентите с клинична изява от една страна, както и увеличаване с над 2 пъти на извършваните процедури от друга страна. Паралелно с това се увеличават посещенията в спешните отделения за първична диагностика на уролитиазата. Счита се, че около 30 % от пациентите пропускат възможността да бъдат на работа за поне 19 часа годишно поради бъбречни кризи. Уретерореноскопията е минимално инвазивен диагностично-лечебен метод в урологичната практика, които се използва ежедневно и предоставя отлични възможности за точно поставяне на диагноза последвано от възможността за дезобструктивно лечение (Jiang, 2010).

Цел. Нашата цел е да анализираме резултатите от спешните уретерореноскопии извършени в нашата клиника.

Пациенти и Методи. Извършено е обобщаване на резултатите при 164 пациенти от ретроспективно проучване извършено в УМБАЛ „Свети Георги“ гр. Пловдив, клиника по урология за период от април 2014 до март 2018 година. При отсъствие на уроинфекция, сериозни придружаващи заболявания и съгласие от пациентите за ендоурологично лечение чрез семиригиден уретерореноскоп и източници на фрагментация – ултразвуков и Холмиум –лазер при пациентите с бъбречна колика и неуспех от консервативното лечение е извършено уретерореноскопия с крайна цел – пълна дезобструкция. Включващите критерии са били: продължителна и персистираща болка, пациенти с рецидив на болковата симптоматика след консервативно лечение и тогава когато размера и местоположението на конкремента не предполагат спонтанното им елиминиране. При всички пациенти са извършени образни изследвания в достатъчен обем и комбинации: рентгенография, ехография, компютър-томографско изследване. Спешните ретерореноскопии се извършваха под обща анестезия с 7.8 Ch семиригиден уретерореноскоп (фиг.1). При необходимост е използван източник на фрагментация – ултразвукова сонда на фирмата Olympus или лазерно влакно с Holmium: YAG лазер на Cook Medical (фиг. 2). Стандартна предоперативна профилактика е извършвана с антибиотик от групата на флуорохинолоните.



Фиг. 1. Семиригиден уретероскоп

Фиг. 2. Holmium;YAF лазер

Следоперативно при голяма част от пациентите са извършвани образни изследвания, но оценката на пълната фрагментация е базирана на информацията от уролога, отразена в оперативния протокол.

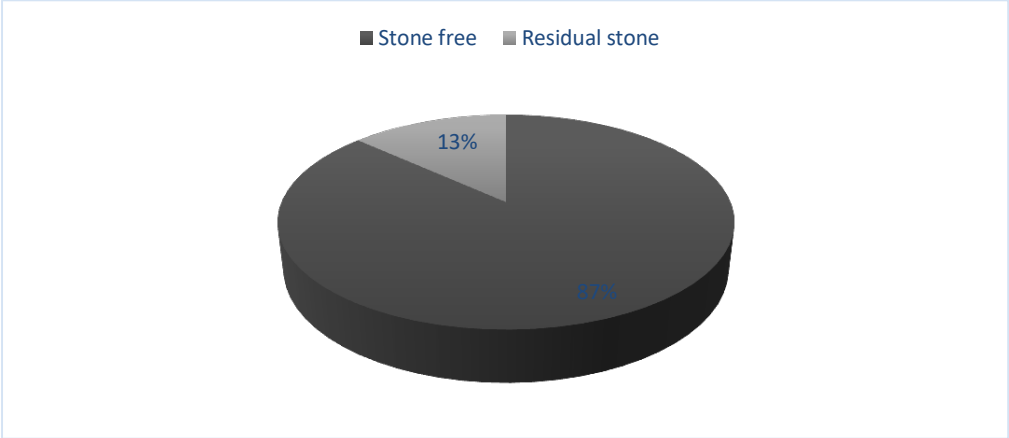
Резултати. Средната възраст на пациентите е 43 години (обхват 17 – 82 години). Разпределението мъже:жени е 62,2 : 47, 8. Оценката по американската асоциация на анестезиолозите (ASA) е с преобладаване на клас 1 и клас 2 (71%).

На таблица 1 са посочени основните характеристики на пациентите.

Табл. 1. Основни характеристики на пациентите

Средна възраст на пациента, години	43 (17-82)
ASA	
- **1**	92
- **2**	59
- **3**	12
- **4**	1
Среден размер на конкремента, мм	7 (4-22)
Средно оперативно време, мин	26 (10-120)
Дренаж	
- **-без дренаж**	21
- **-JJ стент**	143
Постоперативен период, дни	2,1 (1-5)
Интраоперативни усложнения	4

Изследвани са два основни резултата : пълна фрагментация с евакуация на фрагментите, както наличието на резидуални фрагменти.



Фиг.3. Разпределение на пациентите според резултата от лечението

Пълна фрагментация и остраняване на фрагментите е постигнато при 87% от пациентите, а наличие на резидуални фрагменти поради миграция или лоша видимост при 13% (фиг. 3).

Дискусия.

Екстракорпоралната литотрипсия и уретерореноскопията са първичните терапевтични опции за пациентите с бъбречно-каменна болест за голяма част от конкрементите в уретера, които изискват лечение (Sarica, 2011). В литературата са публикувани няколко ретроспективни нерандомизирани проучвания за ефективността и на двата метода. За конкременти в уретера, независимо от разположението им над 10 мм метод на избор според Насоките на Европейската урологична асоциация от 2018 г е уретероскопията, последвано от екстракорпоралната литотрипсия, а за конкременти до 10 мм двата метода са с равнопоставено значение в лечението. В изследваната от нас група средния размер на конкремента е 7 мм с обхват от 4 до 22 мм, което като избрана терапевтична възможност отговаря на съвременните препоръки за лечение на уролитиазата. Според предишни публикации по темата за лечението на бъбречно-каменната болест (Бакърджиев, 2015; Делков, 2015; Иванов 2015; Иванов 2016) детайлно и обхватно са описани като възможности, а също така и извършени ретроспективни проучвания за възможните подходи, предикторите за успех и терапевтичните възможности на ектракорпоралната литотрипсия. Макар и с по-малка ефективност, ние все се придържаме към прилагането й, особено при пациенти отказващи инвазивни интервенции.
В световен мащаб обаче с нарастването на бъбречно-каменната болест, ролята на уретерореноскопията като минимално инвазивна процедура става все по-важна (Guercio, 2011). Въпреки наличието на доклади дори за амбулаторното и приложение, поради ограничеността на резултатите метода се прилага широко само при хоспитализирани пациенти в операционна зала, към което се придържаме и ние. Докладваните резултати, неуспехи и усложнения в литературата са сходни, като доказани предиктори за успех са времето на престояване на конкремента, наличната апаратура за фрагментация, както и опита на оператора. Поставянето на JJ- stent, като най-предпочитан метод за дренаж и протекция на усложнения в резултат на увреждане на лигавицата се базира на опита и преценката на оператора. В нашето проучване индикациите за поставяне на стент включват основно наличието на визуализирани увреждания на уретерната лигавица,

продължителност на манипулацията над 30 мин и размер на конкремента над 8 мм (Al-Gonzo, 2011).

Заключение. Уретерореноскопията при спешни пациенти е отлична минимално-инвазивна възможност, с висока степен на успех осигуряваща едностъпково дезобструктивно лечение. Наблюдаваните усложнения са редки, което прави лечението с ниска степен на анестезиологичен и оперативен риск и следва да влиза в съобръжение при всички групи пациенти.

Библиография

1. Curhan GC. Epidemiology of stone disease. Urol Clin North Am 2007; 34:287–93
2. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC, Urologic Diseases of America P. Urologic diseases in America project: urolithiasis. J Urol 2005; 173:848–57
3. Saigal CS, Joyce G, Timilsina AR, Urologic Diseases in America P. Direct and indirect costs of nephrolithiasis in an employed
population: opportunity for disease management? Kidney Int 2005;
68: 1808–14
4. Osorio L, Lima E, Soares J et al. Emergency ureteroscopic management of ureteral stones: why not? Urology 2007; 69: 27–31; discussion -3
5. Jiang H, Wu Z, Ding Q. Ureteroscopy and holmium: YAG laser lithotripsy as emergency treatment for acute renal failure caused by impacted ureteral calculi. Urology 2008; 72: 504–7
6. Yang S, Qian H, Song C, Xia Y, Cheng F, Zhang C. Emergency ureteroscopic treatment for upper urinary tract calculi obstruction associated with acute renal failure: feasible or not? J Endourol 2010; 24:1721–4
7. Al-Ghazo MA, Ghalayini IF, Al-Azab RS et al. Emergency ureteroscopic lithotripsy in acute renal colic caused by ureteral calculi: a retrospective study. Urol Res 2011; 39: 497–501
8. Guercio S, Ambu A, Mangione F, Mari M, Vacca F, Bellina M. Randomized prospective trial comparing immediate versus delayed ureteroscopy for patients with ureteral calculi and normal renal function who present to the emergency department. J Endourol 2011; 25:
1137–41
9. Sarica K, Tanriverdi O, Aydin M, Koyuncu H, Miroglu C. Emergency ureteroscopic removal of ureteral calculi after first colic attack: is there any advantage? Urology 2011; 78: 516–20
10. Youn JH, Kim SS, Yu JH, Sung LH, Noh CH, Chung JY. Efficacy and safety of emergency ureteroscopic management of ureteral calculi. Korean J Urol 2012; 53: 632–5.
11. Медикаментозно експулсивна терапия с тамсолузин след екстракорпорална литотрипсия при конкременти в дисталната част на уретера Д. Делков, И. Дечев, А. Иванов, **П. Антонов**, И. Бакърджиев. *Научни трудове на Съюза на учените - Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина* . том 16: 186-189.**2015**
12. 1Предиктивна стойност на размера и локализацията на конкрементите за успеха на ЕЛПК. А. Иванов, И. Дечев, **П. Антонов**, И. Бакърджиев, Д. Делков. *Научни трудове на Съюза на учените - Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина* . том 16: 180-185. **2015**
13. Ретроградна уретеролитотрипсия при единични и множествени фрагменти след екстракорпорална литотрипсия на пикочни конкременти. А. Иванов, **П. Антонов**, И. Бакърджиев, И. Дечев. *Научни трудове на Съюза на учените - Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина* . том 18: 143-147. **2016**

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ОПЕРАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ОРАЛНА ЛЕВКОПЛАКИЯ – ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

Петко Петров[*], Христо Даскалов[**]
[*]Катедра Лицево-челюстна хирургия, ФДМ, МУ Пловдив
[**]Катедра Орална хирургия, ФДМ, МУ Пловдив

SURGICAL TREATMENT OF ORAL LEUKOPLAKIA – REVIEW OF LITERATURE

Petko Petrov[*], Hristo Daskalov[**]
[*]Department of Maxillofacial surgery, FDM, MU Plovdiv
[**]Department of Oral surgery, FDM, MU Plovdiv

Key words: oral leucoplakia, management, surgical treatment

Abstract

The operative treatment of oral leukoplakia includes a number of invasive procedures such as surgical excision, laser excision and ablation, cryo destruction. Despite the significant range of treatment approaches, there is no universal healing methodology, with high levels of recurrence and malignancy.

Въведение

Оралната левкоплакия е най-честата предракова лезия в устната кухина. Голяма част от развилите се орални карциноми произхождат от персистирали левкоплакични лезии(4, 7).

Лечението на оралната левкоплакия е трудна задача с противоречиви резултати. Това се дължи на липсата на средства и методики повлияващи етиопатогенезата на промените в епитела. Употребяват се медикаменти, въвеждани локално или общо от групата на ретиноидите, вит. А, блеомицин и др.(1, 2, 3, 5) Прилага се криотерапия и нискоенергийна лазер терапия, самостоятелно или в комбинация с други методи. Хирургичното премахване на лезията извършено с конвенционални средства или с помоща на високоенергийни лазери се препоръчва от много автори с различен успех, като няма универсален метод гарантиращ добри резултати.(6, 8)

Традиционен метод за лечение на орална левкоплакия с или без епителна дисплазия е конвенционалната хирургична ексцизия. Най-често се извършва под локална анестезия. Процентът на рецидиви варира от 20 до 35 %. Рецидивите често са разположени в непосредствена близост до мястото на инцизираната лезия. Това се дължи на трудностите при определяне на правилните граници на лезията. Vladimirov V. [24] съобщава за значима редукция на рецидивите след ексцизия на ОЛ при пациенти, които са преустановили пушенето. При обширни и мултиплени лезии, както и при такива, засягащи изходните канали на слюнчени жлези, радикалността при ексцизията изисква премахване на големи площи от тъкани и последващо възстановяване на получените дефекти. В редица случаи,

при мултиплени форми на орална левкоплакия например, радикално отстраняване на всички лезии е трудно осъществимо [15, 16, 17, 18, 19].

Лазерите се използват като се извършва ексцизия или аблация на лезията. При ексцизията се осъществява изрязване на лезията посредством лазерното лъчение, а при аблацията се осъществява повърхностно изпарение на патологичната тъкан и последващо вторично зарастване на раната. При аблацията е задължително прилагането на множество биопсии от всички участъци на лезията, за да се намали възможността методът да бъде приложен върху малигнизирал участък [17, 21].

Карбон диоксидният (CO2) лазер е с дължина на вълната 10 600 nm, добре се абсорбира от интра- и екстрацелуларните течности, осъществява бързо загряване и изпаряване на прицелните тъкани и околната зона на термална некроза. Използва се фокусирана вълна за ексцизия на лезиите, а дефокусирана – за изпаряване.

CO2-лазерна хирургия може да се използва за лечение на левкоплакия чрез ексцизия на лезията и част от околната тъкан или чрез изпаряване на повърхностния епител. В последния случай, най-напред трябва да се направи биопсия. Процедурата изисква поставяне на локална инфилтративна анестезия.

Когато има увеличение и прецизно контролиран лъч, предоставен от микроскоп, се счита, че ексцизията с CO2-лазер позволява извършването на хистологично изследване на цялата лезия, въпреки че качеството на хирургическите ръбове може да бъде незадоволително заради зоната на некроза. В сравнение с изрязване със студен нож, CO2-лазерът има някои предимства, особено при включени големи площи на епитела. Заболеваемостта е намалена поради физическите свойства на лазерната енергия и от вторичното заздравяване и епителната регенерация. Това минимизира свиването на раната и увреждането на функциите поради образуването на белези. Процентът на повторна поява на лезиите варира между 9% и 22% [2, 5, 9, 7, 10 12, 15, 25].

Nd-YAG лазерът (□-1064 nm), въведен отдавна в медицината (1973 г.), притежава голяма енергия и прониква дълбоко в тъканите – до 4 мм дълбочина. Използва се за аблация на орална левкоплакия с много добри последващи резултати. В сравнение с CO2-лазера, притежава по-силен коагулационен ефект, поради което е подходящ за употреба при хемофилици или при пациенти с нарушения в хемостазата. Като отрицателни страни на лечението с този вид лазер трябва да се имат предвид по-силно проявеният в дълбочина термичен ефект и болката по време и след процедурата, налагащи обезболяване [13, 14, 19, 22, 23].

KTP-лазер (□-532 nm) – притежава силен хемостатичен ефект и е подходящ за третиране на съдови лезии. Прониква в дълбочина в тъканите. Използва се за лечение на ОЛ, хемангиоми на устните и други орални лезии. След процедурата има по-силна болезненост в сравнение с CO2-лазера [5, 16, 18].

Er-YAG лазер (□-2940 nm) – притежава 10 пъти по-висока абсорбция от водата в сравнение с CO2-лазера. Апаратите дават възможност за работа с водно охлаждане. Специфични за този лазер са отсъствието на термични ефекти в околните тъкани и поради това липса на зона на околна термална некроза. Това дава предпоставка за липса на възпалителни реакции. Притежава стимулиращ ефект върху тъканите, което води до бързо и безпроблемно зарастване на раните, без образуване на цикатрикси. Употребява се за аблация на орална левкоплакия. Има слаб коагулационен ефект, поради което при навлизане в субмукозата може да се наблюдава кървене [5, 6, 23, 26, 27].

Диодни лазери – качествата на този вид лазери са близки с тези на CO2-лазерите. Употребяват се с различни работни режими за ексцизия на лезии в устната кухина. Процедурата изисква инфилтративна анестезия. Причиняват ограничена термична некроза в околните тъкани, която е намалена при апаратите, ползващи водно охлаждане [5].

Електроексцизия и електрокоагулация – имат добър хемостатичен ефект. Широко се употребяват за лечение на малигнени лезии. Причиняват значителна термична некроза в

околните тъкани и образуват скари. Постоперативно се наблюдава силна болка и едем на тъканите [6].

Криохирургия – употребяват се апарати с течен азот. При този метод има липса на прецизност в границите на въздействие и дълбочината на засягане на патологичните и околните здрави тъкани. Процедурата е последвана от силна болка, от едем и възпаление [6].

Обсъждане

Пред клиницистите стои въпросът в кои случаи следва да употребяват оперативни и в кои случаи терапевтични средства за лечение на орална левкоплакия. Застъпено е мнението, че при лезии с висок риск, т.е. при средна и тежка дисплазия, при ангажиращи ръбове на езика и пода на устната кухина, лечението трябва да бъде хирургично. При лезии с нисък риск, т.е., без дисплазия или лека дисплазия, ангажиращи нерискови зони на устната кухина, могат да бъдат лекувани медикаментозно или с лазерна хирургия. Това разделяне на лезиите на високо и нискорискови е донякъде условно поради липсата на достатъчно ясни критерии определящи малигнения потенциал на лезиите от ОЛ. Регистрирането и степенуването на епителната дисплазия е субективно и зависи от интерпретацията на патохистолога. От друга страна, присъствието на дисплазия и степенуването и не отразява напълно тенденцията в развитието на лезията. Нехомогенна лезия на бузата например с лека дисплазия трябва ли да се лекува нехирургично, и от друга страна, хомогенна лезия на пода на устната кухина, показваща липса на дисплазия на епитела, задължително ли трябва да бъде лекувана хирургично? В този аспект изследването на подходящи имунихистохимични маркери, които да предоставят информация за ключови регулаторни механизми на клетъчния цикъл, влияещи върху пролиферативната активност и апоптозата на епитела, ще даде възможност за по-прецизен подход на лечение спрямо различните лезии от ОЛ и би повишило ефективността от лечението и дългосрочните резултати. С навлизането на новите лазерни технологии все повече ще се увеличават средствата, използвани за лечение на ОЛ.Едновременно с това е необходимо новите методики да бъдат подкрепени със съответните индикации за приложение, съобразени и прецизирани според диагностичните особености на отделните лезии и възможните рискови точки. Необходимо е да се провеждат скринингови програми за регистриране и за диспансеризация на заболелите от ОЛ и провеждане на информационни кампании за редуциране на рисковите фактори сред населението.

КНИГОПИС

1. *Иванов, И.* Върху клинико-морфологичните особености и малигнизацията на левкоплакията на устната кухина и долна устна. С, 1983.
2. *Axell, T.* Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesions among 20333 adult Swedish people. Comm Dent Oral Epidemiol. 1987, 15, 46–51.
3. *Bouquot, J.*, R. Gorlin. Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23616 white Americans over the age of 35 year. Oral surg. Oral med. Oral pathol., 1986, 61, 373–381.
4. *Chen, Chang-Kai*, Nai-Jen Chang, Jyuhn-Hurng Ke, Earl Fu, Wan Hong Lan.Er:YAG laser application for removal of keratosis using topical anesthesia. Journal of Dental Sciences, 2013, XX, 1–4.
5. *Deppe, H.*, T. Mücke, B. Hohlweg-Majert et all. Different CO2 laser vaporization protocols for the therapy of oral precancerous lesions and precancerous conditions: a 10-year follow-up. Springer-Verlag London Ltd. 2011, 10.1007/s10103-011-0910-5.
6. *Dos Santos, P. J. B.*, C. F. N. Bessa, M. C. F. De Aguiar, M. A. V. Do Carmo. Cross-sectional study of oral mucosal conditions among a central Amazonian Indian

community, Brazil. Journal of Oral Pathology & Medicine, January 2004, vol. 33, 1, 7–12.
7. *Gupta, P. C.*, J. R. Hebert, R. B. Bhonsle , Murti, P. R. et al. Influence of dietary factors on oral precancerous lesions in a population-based case-control study in Kerala, India. Cancer, 1999 May, 1, 85 (9): 1885–1893.
8. *Hogewind, W.*, van der Waal I. Prevalence study of oral leukoplakia in a selected population of 1000 patients from the Netherlands. Community Dent Oral Epidemiol. 1988, 16, 302–5.
9. *Ishii, J.*, K. Fujita, T. Komori. Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. Oral Oncology, 2003, 39: 759–769.
10. *Mehta, F. S.*, J. J. Pindborg, P. C. Gupta et al. Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50,915 villagers in India. Cancer, 1969, 24: 832–849.
11. *Mehta, F.*, B. Shroff, P. Gupta, D. Daftary. Oral leukoplakia in relation to tobacco habits. A ten-year follow-up study of Bombay policemen. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1972, 34, 426–33.
12. *Nagao, T.*, N. Ikeda, H. Fukano, H. Miyazaki, M. Yano, S. Warnakulasuriya. Outcome following a population screening programme for oral cancer and precancer in Japan. Oral Oncol., 2000 Jul., 36 (4): 340–6.
13. *Nagao, T.*, N. Ikeda, H. Fukano, S. Hashimoto, K. Shimozato, S. Warnakulasuriya. Incidence rates for oral leukoplakia and lichen planus in a Japanese population. J. Oral Pathol. Med., 2005 Oct., 34 (9): 532–9.
14. *Nagao, T.*, S. Warnakulasuriya, S. Gelbier, H. Yuasa, S. Tsuboi, H. Nakagaki. Oral pre-cancer and the associated risk factors among industrial workers in Japan's overseas enterprises in the UK. J. Oral Pathol. Med., 2003, 32 (5): 257–64.
15. *Napier, S. S.*, P. M. Speight. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. J. Oral Pathol. Med., 2008, 37 (1): 1–10.
16. *Petti, S.* Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. Oral Oncology, 2003, 39: 770–80.
17. *Reichart, P. A.* Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. Community Dent. Oral Epidemiol., 2000 Oct., 28 (5): 390–8.
18. *Roed-Petersen, B.*, P. C. Gupta, J. J. Pindborg and B. Singh. Association between oral leukoplakia and sex, age, and tobacco habits. Bull World Health Organ., 1972, 47 (1): 13–19. PMCID: PMC2480816.
19. *Roosaar, A.*, L. Yin, A. L. Johansson, G. Sandborgh-Englund, T. Nyrén O, Axéll. A long-term follow-up study on the natural course of oral leukoplakia in a Swedish population-based sample. J. Oral Pathol. Med., 2007 Feb., 36 (2): 78–82.
20. *Scheifele, C.* Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. Oral Oncology, 2003, 39: 619–25.
21. *Schepman, K. P.*, P. D. Bezemer, E. H. van der Meij, L. E. Smeele, I. van der Waal. Tobacco usage in relation to the anatomical site of oral leukoplakia. Oral Dis., 2001 Jan., 7 (1): 25–7.
22. *Schepman, K.*, van der Meij E., Smeele L., van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from Netherlands. Oral Oncol 1998; 34: 270–5.
23. *Silverman, S. Jr.* Observations on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia. *JADA,* Apri 1968, 76 (4): 772–777.
24. *Silverman, S. Jr.* Ultrastructure studies of oral mucosa. I. Comparison of normal and hyperkeratotic human buccal epithelium. J. Dent. Res., 1967, 46 (6): 1433–43.
25. *Silverman, S. Jr.*, K. Bhargava, N. J. Mani, Lowell W. Smith, A. M. Malaowalla. Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of gujarat, India. Cancer, October 1976, vol. 38, Issue 4, p. 1790–1795.

26. *Vladimirov, B. S.*, M. Schiodt. The effect of quitting smoking on the risk of unfavorable events after surgical treatment of oral potentially malignant lesions. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009, 38: 1188–93.
27. *Warnakulasuriya, S.*, J. Reibel, J. Bouquot, E. Dabelsteen. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. Journal of Oral Pathology & Medicine 2008, 37: 127–33.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

КОНСЕРВАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ НА ОРАЛНА ЛЕВКОПЛАКИЯ – ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

Петко Петров[*], Христо Даскалов[**]

[*]Катедра Лицево-челюстна хирургия, ФДМ, МУ Пловдив
[**]Катедра Орална хирургия, ФДМ, МУ Пловдив

CONSERVATIVE TREATMENT OF ORAL LEUKOPLAKIA – REVIEW OF LITERATURE

Petko Petrov[*], Hristo Daskalov[**]

[*]Department of Maxillofacial surgery, FDM, MU Plovdiv
[**]Department of Oral surgery, FDM, MU Plovdiv

Abstract

Difficulties in the treatment of oral leukoplakia arise from the lack of tools and methodologies influencing the etiopathogenesis of epithelial changes. A wide range of medicaments are used locally and in general. Leukoplakia is a white plaque or patch on the mucous membrane, which has a potential risk of malignancy. This is the most common preneoplastic lesion in the oral cavity. Oral preneoplasias are epithelial lesions, which develop for months or years, and in some cases pass into carcinoma

The approach to the treatment of oral leukoplacia includes the elimination of risk factors, the impact on the lesion, and subsequent follow-up of the patients.

Key words: oral leucoplakia, management, non-surgical treatment

Оралните пренеоплазии са увреждания на епитела, чието развитие продължава месеци или години и в някои случаи преминава в карцином

Левкоплакията представлява бяла плака или петно по лигавицата, притежаващи потенциален риск за малигнизация. Това е най-честата пренеопластична лезия в устната кухина.

Етиологията и патогенезата на оралната левкоплакия не са напълно познати, липсва и специфична хистологична находка. Установени са рискови фактори, имащи отношение

развитието на заболяването. Най-често спрягани са употребата на тютюневи изделия, приема на алкохол и HPV инфекцията.

Подхода в лечението на орална левкоплакия включва премахване на рисковите фактори, въздействие върху лезията и последващо проследяване на заболелите. В зависимост от клиничните и хистологични характеристики се прилагат локално или системно медикаменти, хирургична и електрохирургична ексция с посредваща пластика, криотерапия, ниско и високоенергийни лазери.

Въпреки значителния набор от лечебни подходи, няма универсална лечебна методика, както и в случаи с орална левкоплакия се наблюдават високи нива на рецидиви и малигнизация. Подходът в лечението на оралната левкоплакия включва премахване на рисковите фактори, въздействие върху лезията и последващо проследяване на заболелите [3, 8, 10, 11, 15].

При установяване на бели орални лезии лечението е насочено към премахване на възможните причинни фактори, например триене, C. albicans, алергии и т.н., като по този начин се отхвърлят други дефинирани лезии. След период от 2–3 седмици и персистиране на лезията, при липса на възможни причинни фактори, е необходимо да се направи биопсия, за да се изключи хистологично присъствието на друг вид лезия различна от орална левкоплакия. Установява се също и степента на епителната дисплазия, ако присъства, или наличието на карцином (табл. 7) [1 2, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 14].

За лечението на орална левкоплакия са разработени различни оперативни и неоперативни методи. Неоперативното лечение е средство на избор при пациенти с множество придружаващи заболявания и такива с мултиплени форми на ОЛ, при които хирургичното лечение не е приложимо. Използват се широк набор от медикаменти, прилагани системно или локално [2, 9].

- ***Витамин А, ретиноиди, бета-каротин, витамин Е, блеомицин, алфа-токоферол***

Каротеноиди. β-каротеноиди представляват прекурсори на вит. А. Хидрофобни са и присъстват в множество зеленчуци и плодове, като моркови, спанак, патладжани, манго, портокали и др. Практически при високи дози не предизвикват странични ефекти, единствено пожълтяване на кожата, известно като каротенодермия. Описани са единични случаи на болки в мускулите и главоболие. Механизмът на протективното действие на тези вещества спрямо появата и развитието на ОЛ се дължи на техните антиоксидантни свойства. При пушачи, където нивото на каротеноидите е намалено, прилагането им намалява риска от промени в оралната мукоза. Установено е, че терапевтичният ефект на β-каротеноидите е по-силен при пушачи, отколкото при непушачи. Sankaranarayanan et al. съобщават, че при 1/3 от пациентите, приемащи β-каротеноиди в продължение на 1 г., лезиите от ОЛ напълно изчезват. След спиране на приема им в рамките на 1 г. се установяват 52% рецидиви. След още 1 г. 5% от приемалите β-каротеноиди развиват карцином, асоцииран с орална левкоплакия. Други автори съобщават за пълно изчезване на лезиите при 4–8.3% от пациентите, подложени на лечение с β-каротеноиди [4, 13].

Ликопени – представляват мастноразтворими пигменти, присъстващи в състава на някои зеленчуци и плодове, най-много в доматите. Протективната им роля спрямо развитието на ОЛ се осъществява благодарение на свързването им със свободните радикали и благотворното им влияние върху междуклетъчните връзки. Съобщава се, че ликопените повлияват рецепторите за растежни фактори и по този начин повлияват клетъчния цикъл. Singh и колектив съобщават за пълно изчезване на лезиите от ОЛ при 25–55% от пациентите. Няма данни за токсични ефекти от употребата на ликопени [13].

Витамини

Вит. С – протективната роля на аскорбиновата киселина върху оралната мукоза се осъществява благодарение на антиоксидантния и ефект. Водоразтворим е и присъства в много плодове и зеленчуци, като чушки, лимони, цитруси и др. Препоръчителната дневна

доза за възрастни е 120 мг. При пушачи 140 мг/дневно. Не са известни странични ефекти от употребата на вит. С в дози до 180 мг. дневно. Няма данни за ефективността му при пациенти с орална левкоплакия при монотретиране.

Вит. Е – α-токоферол се среща в растителното олио, черния дроб, ядки и др. Мастноразтворим е и препоръчителната дневна доза за възрастни е от 8–10 мг. Осъществява механизма си на действие като протектира клетъчните мембрани от липидна оксигенация. Benner и колектив съобщават за поява на токсични реакции към вит. Е при употреба на 800IU за 24 седмици. Същият автор съобщава за пълна ремисия на лезиите от ОЛ при 23% от пациентите приемащи вит. Е в установените дози.

Вит. А – представлява различни естери на ретиноловата киселина, съдържа се в голямо количество в месото, яйцата, млякото, маслото и др. В организма бива транспортиран и складиран в черния дроб. Токсичните му ефекти се наблюдават, когато притокът на вещества надхвърли възможностите на черния дроб да складира вит. А.

Вит. А е мастноразтворим и навлиза в клетките, като индуцира множество ефекти, свързани с продукцията на кератин, растежните фактори, органичава онкогенезата и апоптозата, клетъчната диференциация и стимулира имунния отговор.

Вит. А е препоръчван от много автори за лечение на орална левкоплакия. Големият процент на рецидивите, в съчетание с високата токсичност, ограничават лечебните възможности. При приложение на 300.000 IU вит. А пълен терапевтичен отговор са дали 52% от изследваните пациенти. Наблюдаваните странични ефекти са главоболие, сухота в устата и мускулни болки. След спиране на лечението се наблюдават високи нива на рецидиви.

Локално приложение на вит. А дава 20% напълно повлияни лезии от орална левкоплакия за период от 4 месеца. Epstein J. и колектив съобщава за напълно повлияване на ОЛ при топикално приложение на вит. А в 27% от пациентите. Честотата на рецидивите след спиране на лечението е 40%. При топикално приложение наблюдаваният страничен ефект е т.нар. ретинолов дерматит – зачервяване и сърбеж по кожата. Пациентите, получили този дерматит, трябва да избягват силна слънчева светлина.

Системно вит. А не трябва да се прилага при бременност, кърмене, заболяване на черния дроб и на бъбреците, при левкопения, хипотиреоидизъм и т.н. [1,7].

Фенретиниди – М-(4-хидроксифенил)-ретинамид (4-HPR) – представляват синтетични аналози на вит. Aq имащи по-малко странични ефекти. Притежават инхибиторен ефект върху клетъчния растеж благодарение на все още неизяснени механизми. Системното приложение на фенретиниди показва в 34.2% от лекуваните пациенти с орална левкоплакия частично повлияване. В дозировка от 200 мг дневно, приложени локално, фенретинидите могат да бъдат ефективни в предотвратяването на рецидив на левкоплакия след хирургична ексцизия [9, 11, 14].

Блеомицин

Блеомицинът е антибиотик с цитотоксичен ефект, употребяван за лечение на неоплазми. За лечение на ОЛ се използва топикално в 0.5% разтвор. Прилага се веднъж дневно за период от 12–15 дни, за които белите плаки се свличат и реепителизацията се осъществява за 14 дни. След 3-годишен период на наблюдение 68.4% от пациентите имат рецидиви, а 11% малигнизират. Локално приложение на блеомицин е все още в експериментална фаза [11, 16].

Основният недостатък на повечето медикаментозни средства за лечение на ОЛ са високите нива на рецидиви на лезиите при прекъсване на лечението [11].

Фотодинамична терапия – представлява неинвазивна методика, при която таргетната тъкан бива наситена с вещество, фотосенсибилизатор, и последващо облъчена със слаба светлина във видимия спектър, специфична по дължина на вълната. За източник на светлина се използва диоден нискоенергиен лазер. Методът индуцира увреждане на прицелните тъкани поради освобождаването на свободни радикали, спиращи важни процеси в клетките. Зарастването е посредством образуване на скара и последващото и

заместване от здрава тъкан. Не се наблюдават значими функционални смущения. При тази методика пълен регрес на лезиите получават от 25–80% от случаите. Липсват данни за нивото на рецидивите [7, 11].

Пред клиницистите стои въпросът в кои случаи следва да употребяват оперативни и в кои случаи терапевтични средства за лечение на орална левкоплакия. Застъпено е мнението, че при лезии с висок риск, т.е. при средна и тежка дисплазия, при ангажиращи ръбове на езика и пода на устната кухина, лечението трябва да бъде хирургично. При лезии с нисък риск, т.е., без дисплазия или лека дисплазия, ангажиращи нерискови зони на устната кухина, могат да бъдат лекувани медикаментозно или с лазерна хирургия. Това разделяне на лезиите на високо и нискорискови е донякъде условно поради липсата на достатъчно ясни критерии определящи малигнения потенциал на лезиите от ОЛ. Регистрирането и степенуването на епителната дисплазия е субективно и зависи от интерпретацията на патохистолога. От друга страна, присъствието на дисплазия и степенуването и не отразява напълно тенденцията в развитието на лезията.

Заключение

Въпреки напредъка на медицината и разработването на множество медикаменти повлияващи промените в епитела, не е налично медикаментозно средство с достатъчен и траен лечебен ефект върху лезиите от ОЛ. Необходимо е да се разшири диагностичния панел от предхождащи терапията изследвания. Перспективни в това отношение са ИХХ маркери, определящи пролиферативната активност на клетките в лезията. Така наред с хистологичните данни, клиницистите биха били по – прецизни в избора на лечебен подход.

Библиография

1. *Allen, C. M.* Evidence-based medicine and the clinical practice of oral and maxillofacial pathology. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 1997, 84 (3): 227.
2. *Axell, T.* Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesions among 20333 adult Swedish people. Comm Dent Oral Epidemiol. 1987, 15, 46–51.
3. *Axell, T., M.* Downer. Early diagnosis and revention of oral cancer and precancer: report of symposium III. Adv. Dent. res., 1995, 9, 134–137.
4. *Axell, T.*, P. Holmstrup, I. R. H. Kramer, J. J. Pindborg, M. Shear. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 1984, vol. 12, Issue 3, 145–154.
5. *Axell, T.*, J. J. Pindborg, C. J. Smith, I. van der Waal. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18–21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. J. Oral Pathol. Med., 1996, 25 (2): 49–54.
6. *Kapil, Umesh* and Preeti Singh. Nutritional Risk Factors in Oral Carcinoma. Pakistan Journal of Nutrition, 2004, 3 (6): 366–370, © Asian Network for Scientific Information, 2004, 366.
7. *Kumar, Anand*, Luke Cascarini, James A. McCaul, Cyrus J. Kerawala et al. How should we manage oral leukoplakia? Br. J. Oral Maxillofac. Surg., 2012, http://dx.doi.Org/10.1016/j.bjoms.2012.10.018.
8. *Martin, G. Chad.,* J. P. Brown, C. W. Eifler, G. D. Houston. Oral leukoplakia status six weeks after cessation of smokeless tobacco use. J. Am. Dent. Assoc., 1999, 130:945–954.
9. *Martorell-Calatayud, A.*, R. Botella-Estracla, J. V. Bagan-Sebastian, O. Sanmartin-Jimenez and C. Guillen-Barona. Oral Leukoplakia: Clinical, Histopathologic, and Molecular Features and Therapeutic Approach. Adas Dermosifiliogr., 2009, 100: 669–84.

10. *Neville, B. W.*, T. A. Day. Oral cancer and precancerous lesions. CA Cancer J. Clin., 2002, 52 (4): 195–215.
11. *Ribeiro, A.*, P. Salles, T. Silva et al. A Review of the Nonsurgical Treatment of Oral Leukoplakia. International Journal of Dentistry, 2010, Article ID 186018, 10 p.
12. *Rodu, B.*, C. Jansson. Smokeless tobacco and oral cancer: a review of the risks and determinants. Crit. Rev. Oral Biol. Med., 2004, 1, 15 (5): 252–63.
13. *Roed-Petersen, B.* Effect on oral leukoplakia of reducing or ceasing tobacco smoking. Acta Derm. Venereol., 1982, 62 (2): 164–7.
14. *Thomson, P.*, O. Hamadaha. Cancerisation within the oral cavity: The use of „field mapping biopsies" in clinical management. Oraloncology, 2005, 12, 019.
15. *Tradati, N.*, R. Grigolat, L. Calabrese, L. Costa, G. Giugliano et al. Oral leukoplakias: to treat or not? Oral Oncol., 1997 Sep., 33 (5): 317–21.
16. *Van der Waal, I.* Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. Oral Oncology, 2009, vol. 45, № 4–5, 317–323.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТ ОТ ОРАЛНА ЛЕВКОПЛАКИЯ

Петко Петров*, Христо Даскалов**

***Катедра Лицево-челюстна хирургия, ФДМ, МУ Пловдив**
****Катедра Орална хирургия, ФДМ, МУ Пловдив**

MORBIDITY OF ORAL LEULOPLAKIA

Petko Petrov*, Hristo Daskalov**

***Department of Maxillofacial surgery, FDM, MU Plovdiv**
****Department of Oral surgery, FDM, MU Plovdiv**

ABSTRACT

Oral leukoplakia is the most common preneoplastic lesion in the oral cavity. It has been established that the incidence of oral leukoplakia is estimated to be about 2% of the world's population, with significant geographical differences in the prevalence of the disease. The prevalence of lesions depends on a number of genetic factors, lifestyle, cultural features, and so on.

ВЪВЕДЕНИЕ

Оралната левкоплакия (ОЛ) е най-честата пренеопластична лезия в устната кухина. Представлява бяла плака по оралната лигавицата, имаща потенциал за малигнизация, като се изключват всички други заболявания или състояния, при които отсъства подобен риск от озлокачествяване.

Установено е, че заболеваемостта от орална левкоплакия се открива средно при около 2% от населението в света, като са налице и значителни географски различия в разпространението на заболяването. Честотата на разпространение на лезиите зависи от редица генетични фактори, стила на живот, културни особености и др. Честотата на малигнената трансформация на оралната левкоплакия зависи от клиничната и форма, като нехомогенните и форми малигнизират средно в около 25% от случаите, а хомогенните от 0.6% до 5%. Важно е да се отбележи, че при липсата на специфична и адекватна хистологична диагноза и целенасочено проследяване дори най-доброто лечение на лезиите може да не даде търсения терапевтичен резултат.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Представени и анализирани са данните от последните изследвания, които показват, че разликите в честотата на заболеваемостта от орална левкоплакия при мъже и жени се стопяват, което най-вероятно е резултат от все по-честото тютюнопушене при жените и изравнената алкохолна консумация между двата пола. (авт)

Етиологията на ОЛ е неизяснена, но се отдава значение на общи и локални фактори: хроничен дефицит на витамини и микроелементи, хронична кандида инфекция, имунодефицитни състояния, хронично механично дразнене от недобре ажустирани протези, корозионен потенциал на дентални сплави, водещи до протичане на галваничен ток в устата, тютюнопушене, алкохолизъм и др.

РЕЗУЛТАТИ

Епидемиология

В световен мащаб заболеваемостта от орална левкоплакия се открива при около 2% от населението. Съществуват големи географски различия в разпространението на заболяването. Те са обусловени от генетични предиспозиции или фактори на околната и социалната среда.

В свое изследване, засягащо голяма част от населението в Индия, през 1969 г. Mehta F. и колектив съобщават за заболеваемост от орална левкоплакия в границите на 0.4–6.9% [9]. Разпространението на левкоплакията в посочените региони се свързва със специфичните за местното население вредни навици, като пушене на тютюн, дъвчене на бетел и други. Резултатите показват, че заболелите са предимно мъже 1.1–2.4/1000 (0.2–1.3/1000 – жени).

В Япония, Nagao T. и кол. съобщават за заболеваемост от ОЛ от 4.09% при мъжете и 0.70% при жените на 100 000 души [10, 13].

В Швеция, при изследване на 20333 нехоспитализирани лица, навършили 15 г., при селското и градско население, Axell T. и кол. съобщават, че се откриват 0.7% идиопатична левкоплакия, 2.9% свързана с пушене левкоплакия, а свързаната със смъркане на енфие е 7.2%.[2]

В проучване извършено от Bouquot J. и кол. се установява, че общата заболеваемост от бели кератотични лезии в Северна Америка при изследване на 23616 лица над 35 г. е 3.4%. След премахване на травматичната кератоза и лихен планус нивото на левкоплакията остава 2.9% [4,].

При изследване на 1000 пациенти в болница в Амстердам Hogewind W и кол. съобщават за 1.4% заболеваемост от ОЛ [7].

А в Унгария заболяваемостта от орална левкоплакия според Bánóczy J. и кол. е 1.3% заболеваемост. [3]

При изследване на 2265 пациенти от общопрактикуващи дентални лекари в Англия разпространението на лигавичните лезии, включително пренеоплазии и карцином, е 4.2%, от които 2.5% бели, 2.0% са червени, 0.5% - петнисти лезии [13].

В САЩ Scheifele C и кол. в свое репрезентативно проучване на населението съобщават за ниски нива на заболеваемост от орална левкоплакия – между 1–2% [13, 18].

Petti S. [14] обобщава заболеваемостта от орална левкоплакия в 17 държави след анализ на 23 проучвания, публикувани за периода 1986–2002 г. Статистически обработените данни показват разпространение на заболяването в света от 2.6% .

Разпространение на оралната левкоплакията по възраст и пол

Влиянието на възрастта, пола и местата на изява в устната кухина зависят от редица фактори: етнос, вредни навици, селекция на обектите на изследване и други.

Оралната левкоплакия започва развитието си обикновено след 30-годишна възраст на населението. Най-често се среща във възрастовия интервал от 50 до 60 години [5, 16, 17, 18, 24].

В различните райони на Индия левкоплакията силно преобладава при мъже, а в западния свят съотношението мъже:жени е почти 1:1. [8]

В развитите страни оралната левкоплакия ангажира предимно населението от четвърта до седма декада от живота им, докато в развиващите се страни засегнатите са на

възраст с около 10 г. по-млади [9,10, 13]. Засегнатите са предимно мъже и по-малко жени. Scheifele C и кол. съобщават за 0.6% заболеваемост при мъжете и 0.23% при жените за популацията в САЩ [18].

В Индия Mehta F и кол. публикуват различни резултати в зависимост от региона и от разпределението по пол на пациентите с орална левкоплакия [9, 10].

В Швеция Axell T и кол. при изследване на населението установяват, че при свързана с тютюнопушене левкоплакия съотношението мъже:жени е 6:1, а при идиопатичната левкоплакия съотношението е 5:2 [2].

В Унгария Bánóczy J и кол. съобщават, че при заболеваемостта от ОЛ съотношението мъже:жени е 3.1:1, с най-високи нива и за двата пола през шестата декада от живота им [3].

В Германия Reichart P и кол. при изследване на 2023 пациенти откриват левкоплакия два пъти по-често при млади хора, отколкото при възрастни. Във възрастта 35–44 години съотношението мъже:жени е 2.5:1, а за възрастта 65–74 години и при двата пола оралната левкоплакия се среща с еднаква честота. [15].

В систематичен преглед Petti S. [14] обобщава, че оралните потенциално малигнени заболявания ангажират мъжете три пъти по-често, отколкото жените, но над 50-годишна възраст няма разлика в заболеваемостта при двата пола. Изненадващо в изследването се установява, че няма полови различия в заболеваемостта в Северна Америка, в Европа и в Азия. Тези факти се обясняват с глобалното увеличаване на употребата на алкохол и цигари, въпреки че марките на продуктите се различават в различните региони на света [14].

Локализация на оралната левкоплакия в устната кухина

Най-често оралната левкоплакия засяга букалната лигавица, но може да се наблюдава локализация и в няколко зони едновременно. Съществува известна зависимост между локализацията на оралната левкоплакия и типа вредни навици. При епидемиологично изследване в Индия, Mehta F наблюдава, че в региони като Гуарат, където пушенето на тютюн е често, при 43.9% от левкоплакията се ангажират бузите, 35.4% – са засегнати устните ъгли, 0.3% – езика и 0.8% – небцето. В Керала, където дъвченето на бетел е практика, 64.8% от левкоплакиите са по букалната лигавица, 24.3% по комисурите и 6% по езика, т.е. в близост до зоните на дъвчене [6, 8, 9]. В Андра Прадеш е разпространено обратното пушене и 71.3% от левкоплакията е регистрирана по небцето, 8.1% по комисурите, 16.9% по букалната мукоза, 2.7% по езика. В Бомбай 80% от лезиите са по бузите или комисурите и само 5% по езика [9].

При изследване на населението в Швеция Axell T и кол. установяват, че най-често оралната левкоплакия в 90% от случаите засяга букалната лигавица и комисурите и само в 1% езика, небцето или останалите участъци от устната кухина. [2]

В Унгария Bánóczy J и колектив установяват, че най-често засегнатите участъци показват: 25.3% – бузите, комисурите – 37.5%, 8% – езикът, твърдото небце и алвеоларният гребен – 8% и мекото небце – 1.3% [3].

В Калифорния при изследване на 125 мъже и 132 жени с левкоплакия, от които 73% употребяват тютюн, 46% от лезиите са по букалната мукоза, по венците – 40%, небцето – 27%, езика – 26%, пода на устата – 22% и устните – 11%. При 70% от прегледаните лезии са с мултиплена локализация. [13, 21, 22, 23]

При изследване, направено в САЩ, Scheifele C съобщава, че мъжете показват повече лезии на долната устна – най-вероятно поради слънчевата експозиция. От интраоралната локализация при жените 25.5% от лезиите са по лигавицата на бузите, 24% – по долната гингива, 13.5% – по езика, 8.3% – по пода на устата, докато при мъжете процентите са следните за същите локализации: 22.6%, 16.9%, 6.5%, 5.1%. [18]

При скринингово изследване в Унгария Bánóczy J и кол. съобщават, че най-често лезиите са по езика – 36.5%, по букалната мукоза – 27.9%, по алвеоларния гребен – 13.6% и

по комисурите – 12.5%. Букалната мукоза и комисурите заедно правят над 40% от лезиите, като 86.5% от изследваните лица са пушачи [3, 4].

В Германия Reichart P и кол. установяват, че най-често лезиите ангажират бузите, езика, лабиалната мукоза и гингивата [15].

Schepman KP и кол. съобщават, че в Холандия локализацията на оралната левкоплакия е най-често по езика и пода на устната кухина, като се срещат и повече от една локализации [19, 20].

При изследване на 925 ветерани от САЩ (всичките мъже) се установява, че оралната левкоплакия засяга най-често бузите, следват небцето, езикът и подът на устата [13].

В нашата страна Иванов И съобщава, че оралната левкоплакия се среща най-често в диапазона 50–60-годишна възраст при мъжете и 60–70-годишна възраст при жените. Мъжете боледуват четири пъти по-често от жените. По локализация най-често са засегнати в низходящ ред: долна устна, бузи, език, гингива. Най-рядко е ангажирана горната устна. [1]

ДИСКУСИЯ

Данните от литературата показват голямо разнообразие в заболеваемостта от ОЛ. Това вероятно се дължи не само на генетичните и расови особености на населението, но и на специфичните им привички и начин на живот. Това силно се асоциира с присъствието на вредни навици в ежедневието на отделните групи хора. Така в Индия дъвченето на бетел е известен етиологичен фактор и заболелите са предимно от мъжки пол, а локацията е предимно в букална област. В регионите където е популярно, така нареченото пушене на обратно, локализацията на лезиите е предимно по небцето, а половото разпределение е отново в полза на мъжете.

В Европа, САЩ и развитите страни, очаквано заболеваемостта от ОЛ е сравнително по – ниска, отколтоко тази регистрирана в по – изостаналите райони на света. Средната възраст на заболелите е по – висока. Интересно е да се отбележи, че половото разпределение се променя с времето, като понастоящем е почти по равно за двата пола. Причината за това вероятно се дължи на равномерното разпределение на вредните навици сред двата пола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оралната левкоплакия е заболяване с голяма социална значимост, поради способността на лезиите да малигнизират в спиноцелуларен карцином. В последните години се забелязва ръст сред заболелите от този вид рак. Една значима част от карциномите в устната кулина възниква на базата на лезии от ОЛ. Необходимо е да се въведат скринингови прегледи на населението след четвъртата декада, като част от мерките за превенция и борба с оралния карцином.

КНИГОПИС

1. *Иванов, И.* Върху клинико-морфологичните особености и малигнизацията на левкоплакията на устната кухина и долна устна. С, 1983.
2. *Axell, T.* Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesions among 20333 adult Swedish people. Comm Dent Oral Epidemiol. 1987, 15, 46–51.
3. *Bánóczy, J.*, Rigo O. Prevalence study of oral precancerous lesions within a complex screening system in Hungary. Community Dent Oral Epidemiol. 1991, 19, 265–7.
4. *Bouquot, J.*, R. Gorlin. Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23616 white Americans over the age of 35 year. Oral surg. Oral med. Oral pathol., 1986, 61, 373–381.

5. *Dos Santos, P. J. B.*, C. F. N. Bessa, M. C. F. De Aguiar, M. A. V. Do Carmo. Cross-sectional study of oral mucosal conditions among a central Amazonian Indian community, Brazil. Journal of Oral Pathology & Medicine, January 2004, vol. 33, 1, 7–12.
6. *Gupta, P. C.*, J. R. Hebert, R. B. Bhonsle , Murti, P. R. et al. Influence of dietary factors on oral precancerous lesions in a population-based case-control study in Kerala, India. Cancer, 1999 May, 1, 85 (9): 1885–1893.
7. *Hogewind, W.*, van der Waal I. Prevalence study of oral leukoplakia in a selected population of 1000 patients from the Netherlands. Community Dent Oral Epidemiol. 1988, 16, 302–5.
8. *Mehta, F. S.*, J. J. Pindborg, P. C. Gupta et al. Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50,915 villagers in India. Cancer, 1969, 24: 832–849.
9. *Mehta, F.*, B. Shroff, P. Gupta, D. Daftary. Oral leukoplakia in relation to tobacco habits. A ten-year follow-up study of Bombay policemen. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1972, 34, 426–33.
10. *Nagao, T.*, N. Ikeda, H. Fukano, H. Miyazaki, M. Yano, S. Warnakulasuriya. Outcome following a population screening programme for oral cancer and precancer in Japan. Oral Oncol., 2000 Jul., 36 (4): 340–6.
11. *Nagao, T.*, N. Ikeda, H. Fukano, S. Hashimoto, K. Shimozato, S. Warnakulasuriya. Incidence rates for oral leukoplakia and lichen planus in a Japanese population. J. Oral Pathol. Med., 2005 Oct., 34 (9): 532–9.
12. *Nagao, T.*, S. Warnakulasuriya, S. Gelbier, H. Yuasa, S. Tsuboi, H. Nakagaki. Oral pre-cancer and the associated risk factors among industrial workers in Japan's overseas enterprises in the UK. J. Oral Pathol. Med., 2003, 32 (5): 257–64.
13. *Napier, S. S.*, P. M. Speight. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. J. Oral Pathol. Med., 2008, 37 (1): 1–10.
14. *Petti, S.* Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. Oral Oncology, 2003, 39: 770–80.
15. *Reichart, P. A.* Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. Community Dent. Oral Epidemiol., 2000 Oct., 28 (5): 390–8.
16. *Roed-Petersen, B.*, P. C. Gupta, J. J. Pindborg and B. Singh. Association between oral leukoplakia and sex, age, and tobacco habits. Bull World Health Organ., 1972, 47 (1): 13–19. PMCID: PMC2480816.
17. *Roosaar, A.*, L. Yin, A. L. Johansson, G. Sandborgh-Englund, T. Nyrén O, Axéll. A long-term follow-up study on the natural course of oral leukoplakia in a Swedish population-based sample. J. Oral Pathol. Med., 2007 Feb., 36 (2): 78–82.
18. *Scheifele, C.* Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. Oral Oncology, 2003, 39: 619–25.
19. *Schepman, K. P.*, P. D. Bezemer, E. H. van der Meij, L. E. Smeele, I. van der Waal. Tobacco usage in relation to the anatomical site of oral leukoplakia. Oral Dis., 2001 Jan., 7 (1): 25–7.
20. *Schepman, K.*, van der Meij E., Smeele L., van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from Netherlands. Oral Oncol 1998; 34: 270–5.
21. *Silverman, S. Jr.* Observations on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia. *JADA,* Apri 1968, 76 (4): 772–777.
22. *Silverman, S. Jr.* Ultrastructure studies of oral mucosa. I. Comparison of normal and hyperkeratotic human buccal epithelium. J. Dent. Res., 1967, 46 (6): 1433–43.
23. *Silverman, S. Jr.*, K. Bhargava, N. J. Mani, Lowell W. Smith, A. M. Malaowalla. Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of gujarat, India. Cancer, October 1976, vol. 38, Issue 4, p. 1790–1795.

24. *Warnakulasuriya, S.*, J. Reibel, J. Bouquot, E. Dabelsteen. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. Journal of Oral Pathology & Medicine 2008, 37: 127–33.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

КОНТРАСТНО УСИЛЕНА ЕХОГРАФИЯ: ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ПАНКРЕАСА

Даниел Дойков, Владимир Андонов
Клиника по гастроентерология, УМБАЛ Каспела, гр. Пловдив
Втора катедра по вътрешни болести, Медицински университет Пловдив

CONTRAST ENHANCED ULTRASONOGRAPHY: APPLICATIONS IN PANCREATIC DISEASES

Daniel Doykov, Vladimir Andonov
Clinic of Gastroenterology, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Second Department of Internal Diseases, Medical University Plovdiv

Abstract

Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a well-established technique for imaging the liver and other organs. It is used in most of Europe, as well as in many other countries worldwide, Guidelines are available in many countries. CEUS is most often used for imaging the liver, but it has also been used to image other gastrointestinal organs, as well as non-gastrointestinal organs such as the heart, spleen, kidneys, and breast. Pancreatic ultrasonography is often not enough for distinguishing diseases and MRI and CT have their limitations too. This article describes the possibility for use of CEUS in pancreas.

Keyword: contrast ultrasound, ceus, pancreas

ОБЩИ ПРИНЦИПИ

Контрастно усилената ехография (КУЕ) използва ултразвукови контрастни агенти за подобряване на визуализацията и характеризирането на анатомичните структури и патологични лезии. Контрастните агенти са с размери от 1 до 10 микрона и позволяват визуализиране както на големите кръвоносни съдове, така и на микроваскуларизацията на органите. КУЕ позволява визуализиране в реално време на контрастното усилване по време на артериалната и венозната фаза, а в случая с черния дроб - порталната фаза .

ТЕХНИЧЕСКИ АСПЕКТИ

КУЕ може да се извърши чрез използването на класически транскутанен достъп или в комбинация с ендоскопска ехография. За КУЕ са необходими малки количества от контрастните агенти. При приложения извън черния дроб често е достатъчна доза от 2,4 mL.

ПАНКРЕАС

Контрастно усилените ехографски техники (транскутанна КУЕ и контрастно усилен ендоскопски ултразвук [CE-EUS]) могат да се използват за диагностика на възпалителни промени и неоплазии на панкреаса. Предимствата на КУЕ при изследване на панкреаса включват разделителна способност с висока детайлност и изображения в реално време, позволяващи визуализиране на интрапанкреасни съдове и микросъдове. Находките свързани със специфични лезии на панкреаса са сходни и при двата метода, но ехо-ендоскопията често позволява визуализиране на лезии, които не могат да бъде оценени адекватно при транскутанен достъп.

Образът и моделът на усилване на патологичните лезии на панкреаса обикновено се сравнява с околната (здрава) панкреасна тъкан. Здравият панкреасен паренхим има силен, хомогенен модел на усилване, който започва веднага след аортното усилване и продължава от 10 до 30 секунди (артериална фаза). След артериалната фаза има преходна венозна фаза, която продължава приблизително 30 до 120 секунди след инжектирането на контраста [8]. При пациенти с остър панкреатит, сравнението на двата модела на усилване е по-сложно, тъй като възпалената панкреасна тъкан е подчертано хиперемирана и оточна в сравнение със здравата панкреасна тъкан, а областите с некроза остават неусилени.

ПОКАЗАНИЯ И ЕФИКАСНОСТ

КУЕ при изследване на панкреаса често се използва за отдиференциране на дуктален аденокарцином от други солидни тумори, както и за разграничаване на различните видове кистични лезии. При диагностицирането на злокачествени заболявания той има чувствителност от приблизително 90% и специфичност от 90 до 100%[1].

Основните приложения на КУЕ са:

• Допълнителна оценка на фокална лезия на панкреаса, която не може да се диференцира от компютърна томография (CT) или магнитен резонанс (MRI)

• Характеризиране на солидни панкреатични лезии като: панкреатичен дуктален аденокарцином, невроендокринен тумор, туморовидна форма на хроничен панкреатит, автоимунен панкреатит.

• Характеризиране на кистичните лезии - пседвокиста или панкреасна некроза, серозен кистаденом, муцинозна кистична неоплазма, муцинозен кистаденокарцином, интрадуктален папиларен муцинозен карцином (ИПМК; IPMN)

• Отграничаване на зони с некроза при остър панкреатит

• Маркиране на размерите и границите на неопластична лезия, наличието на инвазия към съседните структури и съдове, което е от съществено значение за стадирането и последващото поведение (резекция).

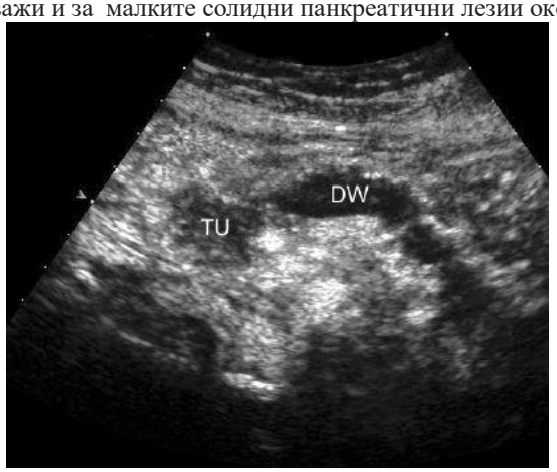
Едно от най-големите проучвания засягащо ефикасността и способността на КУЕ да диагностицира лезии на панкреаса е „Панкреасното мултицентрово ултразвуково проучване“ [1]. То включва 1439 пациенти с лезии на панкреаса. Находките на КУЕ са сравнени с крайните хистопатологични диагнози. При солидни лезии, чувствителността, както и специфичността за диагностициране на аденокарцином са 88%. Чувствителността и специфичността при диагностициране на невроендокринен тумор са съответно 74 и 93%. При кистични лезии чувствителността за диагностициране на неоплазма е 78%, а специфичността е 100%. Чувствителността и специфичността за диагностициране на псевдокиста са съответно 93 и 99%.

Солидни лезии - Най-често срещаният първичен панкреасен тумор е дукталния аденокарцином. Той обикновено каптира слабо контрастната материя във всички фази, докато други солидни лезии като невроендокринните тумори са силно усилени в артериалната фаза.

В допълнение към моделите на усилване се използват и други находки установени по време на КУЕ, които могат да допринесат за диагностицирането на панкреатичен

дуктален аденокарцином. Такава находка е разширяването на панкреасния канал. Той често е разширен при пациенти с дуктален аденокарцином, но запазва нормални размери при невроендокринните тумори. Друга особеност, насочваща към дуктален аденокарцином, са неясно отграничените граници, които са рязко очертани при невроендокринните тумори или при метастази от бъбречно-клетъчен карцином.

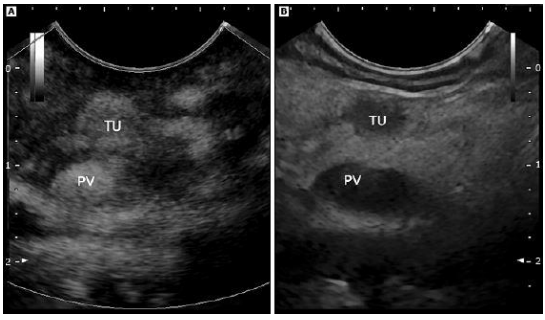
Дуктален аденокарцином (хипоусилващ) - Тъй като повечето дуктални аденокарциноми се характеризират със сравнително слаба гъстота на васкуларизация, те остават хипоехогенни във всички фази (наблюдавани при приблизително 90% от случаите) (фигура 1) [6]. Това важи и за малките солидни панкреатични лезии около или под 15мм.



Фигура 1 *Аденокарциномът запазва хипоехогенност (TU-тумор; DW- канал на Вирсунг)*

Хиперусилващи лезии - За разлика от дукталните аденокарциноми, почти всички други солидни панкреатични лезии каптират значително контраста, защото са хиперваскуларни [3]. Тези лезии включват невроендокринните тумори, серозна микрокистозна неоплазия, хамартоми, фокален панкреатит, автоимунен панкреатит, аксесорна интрапанкреасна слезка, метастази и други редки лезии на панкреаса.

Невроендокринни тумори - Невроендокринните тумори на панкреаса обикновено се проявяват като добре отграничени лезии, които се усилват значително в ранната артериална фаза поради гъстата им артериална мрежа. Моделът на контрастно усилване е хомогенен при малки лезии, докато по-големите лезии проявяват доминантно периферно хиперехогенно усилване [2]. При по-големите тумори некротичните зони с липса на съдове водят до нехомогенно усилване (сравнимо с резултатите от чернодробните метастази) (фигура 2). Съществуват също кистозни форми на невроендокринните тумори с вариабилен образ.



Фигура 2 *Невроендокринните тумори се представят като хиперехогенни лезии в артериалната фаза (A). През венозната фаза се наблюдава бърз wash-out на лезията и хипоехогенен изглед (B). PV: портална вена; TU: тумор*

По време на венозната фаза се наблюдава бърз wash-out на контраста, водещо до хипоехогенен изглед на тумора[2]. Функционалните невроендокринни тумори се проявяват със симптоми дължащи се на секретираните хормони. Такива тумори са по-малки от 1,5 см в 50% от случаите. Това може се използва при тяхното диференциране от псевдопапиларните тумори, които обикновено са големи, асимптоматични и имат характерно периферно изоусилване [10].

Солидни псевдопапиларни тумори - Солидните псевдопапиларни тумори на панкреаса показват модел на каптиране на контраста, който спомага да се разграничават от другите тумори на панкреаса. Характерни са: периферно изо-усилване, хетерогенно вътрешно усилване с бързо каптиране и изпразване на контраста, както и области, които не се усилват поради некротични и хеморагични зони [11] Хетерогенното вътрешно усилване и изо-усилващата капсула, са важни диагностични показатели за солиден псевдопапиларен тумор, тъй като тези признаци рядко се срещат при други панкреатични неоплазми. Ехографските контрастни агенти винаги остават вътре в интраваскуларното пространство. Благодарение на това свойство, wash-out на контраста при солидни псевдопапиларни тумори по време на венозната фаза, може да се види при КУЕ. Други образни методи като CT и MRI показват прогресивно запълване поради късното усилване на фиброзната тъкан, причинено от бързо изчистване на контрастните агенти от съдовото в извънсъдовото пространство. Така, че само КУЕ може точно да определи характеристиката на кръвотока и васкуларизацията на тези лезии.

Нефункциониращи островно- клетъчни тумори - Тези тумори се срещат по-често при възрастни пациенти и се изобразяват на КУЕ с бързо и интензивно хиперусилване в ранната артериална фаза с наличие на неусилени некротични зони [7].

Кистични лезии - КУЕ може да помогне за разграничаване на псевдокисти и абсцес на панкреаса от неопластични кисти (напр. серозни и муцинозни кистаденокарциноми, IPMN). КУЕ идентифицира зони, които са контрастирани (септа, нодули) и неперфузионни области (течност, съсиреци). Кистичните неоплазми обикновено показват неоваскуларизация на вътрешните септи и на париеталните възли, за разлика от псевдокистите и некротичните зони. Псевдокистите и некрозата съдържат неваскуларизирана, изцяло некаптираща контраста сърцевина (кистична течност, съсиреци). Въпреки това, в ранните стадии на образуване на псевдокистите могат да бъдат видяни големи кръвоносни съдове, които са хиперехогенни. Стените на псевдокистите могат да бъдат силно кръвоснабдени, ако кистата е „млада“ (на няколко седмици) и лошо васкуларизирани, ако кистата е „стара“ (на няколко месеца) [9].

Специфични КУЕ образи на лезии:

• Серозен кистоаденом – Серозните кистоаденоми се състоят от микрокисти. Обикновено те имат лобулиран вид с тънки стени, централно разположени артерии и силно васкуларизирани септи с изглед на спици [4]. Васкуларизираните части изглеждат хиперехогенни на КУЕ (фигура 3). Малките лезии могат да бъдат объркани със солидни лезии на панкреаса, включително и интрапанкреасна допълнителна слезка, поради изразения съдов рисунък.

Фигура 3. *Панкреасен кистаденом-доплер ехография-централно разположено кръвоснабдяване*

Лезията е хиперехогенна на КУЕ (B- конвенционална ехография с контраст; C- ехо-ендо с контраст)

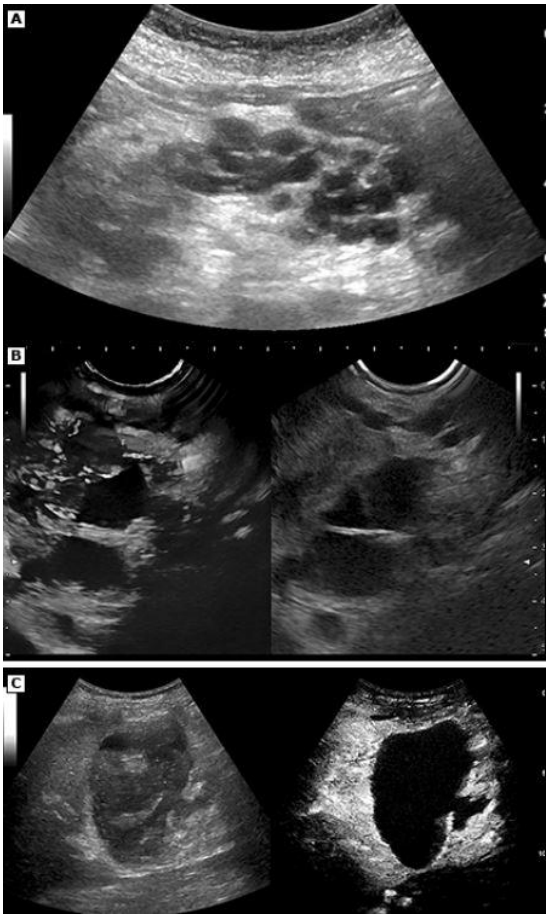
• Муцинозен кистаденом – Муцинозните кистаденоми обикновено са големи кистични лезии със задебелени стени, каптиращи контраста нодули и септи без засягане на дуктуса.

• Муцинозен кистаденокарцином– Муцинозните кистоаденокарциноми се състоят от големи кисти и солидни области, които са слабо кръвоснабдени и затова изглеждат хипоехогенни.

• Интрадуктална папиларна муцинозна неоплазма (IPMN) - IPMN са разделени на два типа: на главния канал и на разклоненията му. IPMN на главния канал има характерен ендоскопски вид (разширен панкреасен канал, папила тип „рибена уста“), затова тяхната диагностика обикновено не изисква КУЕ. Ако все пак се направи, находката е на неправилно задебеляване на стената и разширяване на панкреатичния дуктус (фигура 4). IPMN разположен в разклоненията на канала на Вирсунг в ранни стадии често се проявяват като малки кистични лезии, свързани със страничните клонове на главния панкреасен канал. В по-напредналите етапи могат да имат гроздовидна конфигурация от малки кисти с

допълнителни находки като септи, възли и задебеляване на стената.

В смесените типове IPMN образите се съчетават- разширение на панкреасния канал със странично разположени кисти.



Фигура 4 *IPMN контрастно усилен изглед- кистозни лезии със задебеляване на стената и видими нодули и септи при перкутанен достъп (A) и ехо-ендо (B). За разлика от тях псевдокистите не каптират контраст (C)*

ПАНКРЕАТИТ

Остър панкреатит - При остър панкреатит, преобладаващите прогностични признаци са органна недостатъчност и некроза. КУЕ спомага за идентифициране на некротичните зони, в които липсва натрупване на контраст. При пациенти, при които е необходимо многократно изобразяване на панкреаса, КУЕ е предпочитан метод, поради липсата на лъчево натоварване в сравнение с КТ.

Хроничен панкреатит - В началото на развитието на хроничен панкреатит паренхимът има нормален или хиперехогенен ехографски образ поради мастната инфилтрация и наличната фиброза. С напредването на болестта преобладава хетерогенен образ, както на конвенционална ехография, така и на КУЕ. Други находки са неправилен контур на жлезата, интрадуктални и паренхимни калцификати, дуктална дилатация и стриктури.

Туморовиден панкреатит - Фокалният панкреатит наподобява масивна лезия, която може да бъде объркана с неоплазма. Обикновено се наблюдава при пациенти с история за

хроничен панкреатит. При пациенти с туморовиден панкреатит КУЕ показва подобен или по- хиперехогенен модел на усилване от нормалния паренхим, тъй като са налице както артериални, така и венозни съдове (за разлика от дукталния аденокарцином, който обикновено е хипоехогенен, тъй като има само артериални съдове) [5].

Автоимунен панкреатит- Различават се три познати форми на автоимунен панкреатит: дифузен, фокален и мултифокален. Фокалната форма най-често се разполага в главата на панкреаса и може да имитира злокачествено заболяване на панкреаса. Както фокалният, така и дифузният автоимунен панкреатит, обикновено показват хиперусилване при КУЕ или ехо-ендо с контраст. КУЕ допринася за диференцирането на хипоехогенния дуктален аденокарцином от хиперехогенния фокален автоимунен панкреатит.

КНИГОПИС

1.D'Onofrio M, Barbi E, Dietrich CF, et al. Pancreatic multicenter ultrasound study (PAMUS). Eur J Radiol 2012; 81:630.

2.D'Onofrio M, Mansueto G, Falconi M, Procacci C. Neuroendocrine pancreatic tumor: value of contrast enhanced ultrasonography. Abdom Imaging 2004; 29:246.

3.D'Onofrio M, Zamboni G, Tognolini A, et al. Mass-forming pancreatitis: value of contrast-enhanced ultrasonography. World J Gastroenterol 2006; 12:4181.

4.Hocke M, Cui XW, Domagk D, et al. Pancreatic cystic lesions: The value of contrast-enhanced endoscopic ultrasound to influence the clinical pathway. Endosc Ultrasound 2014; 3:123.

5.Hocke M, Schulze E, Gottschalk P, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2006; 12:246.

6.Makinen K, Loimas S, Nuutinen P, et al. The growth pattern and microvasculature of pancreatic tumours induced with cultured carcinoma cells. Br J Cancer 2000; 82:900.

7.Malago R, D'Onofrio M, Zamboni GA, et al. Contrast-enhanced sonography of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. AJR Am J Roentgenol 2009; 192:424.

8.Piscaglia F, Nols0e C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Practice of Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. Ultraschall Med 2012; 33:33.

9.Rickes S, Rauh P, Uhle C, et al. Contrast-enhanced sonography in pancreatic diseases. Eur J Radiol 2007; 64:183.

10.Ros PR, Mortele KJ. Imaging features of pancreatic neoplasms. JBR-BTR 2001; 84:239.

11.Tang SS, Huang LP, Wang Y, Ma Y. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: contrast-enhanced sonographic features. J Ultrasound Med 2012; 31:257.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

КОНТРАСТНО УСИЛЕНА ЕХОГРАФИЯ: ИЗВЪНЧЕРНОДРОБНИ ПРИЛОЖЕНИЯ В ГАСТРО-ИНТЕСТИНАЛНИЯ ТРАКТ

Даниел Дойков, Владимир Андонов
Клиника по гастроентерология, УМБАЛ Каспела, гр. Пловдив
Втора катедра по вътрешни болести, Медицински университет Пловдив

CONTRAST ENHANCED ULTRASONOGRAPHY: GASTROINTESTINAL APPLICATIONS OUTSIDE OF THE LIVER

Daniel Doykov, Vladimir Andonov
Clinic of Gastroenterology, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Second Department of Internal Diseases, Medical University Plovdiv

Abstract

Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is a well-established technique for imaging the liver and
other organs. It is used in most of Europe and Asia, as well as in many other countries worldwide, Guidelines are available in many countries. The contrast agent used for CEUS of the liver has been approved by Bulgarian Drug Agency. CEUS is most often used for imaging the liver, but it has also been used to image other gastrointestinal organs, as well as non-gastrointestinal organs such as the heart, spleen, kidneys, and breast

Keyword: contrast ultrasound, ceus, eus

ВЪВЕДЕНИЕ

Контрастно усилената ехография (КУЕ; CEUS) е утвърдена техника за образна диагностика на черния дроб и множество други органи. Използва се в по-голямата част на Европа, а в множество национални гастроентерологични дружества, където вече има разработени специфични гайдлайни. Контрастните агенти използвани при КУЕ на черния дроб са одобрени от Изпълнителната агенция по лекарствата, но употребата им е ограничена поради необходимостта от специализирана ултразвукова техника, както и сравнително високата им цена. КУЕ най-често се използва за диагностика на патология на черния дроб, но също така и при много други органи като сърце, слезка, бъбреци, гърда. Тази обзорна статия разглежда използването на КУЕ за диагностика на заболявания на хепатобилиарната система и гастроинтестиналния тракт.

ОБЩИ ПРИНЦИПИ

Контрастно усилената ехография (КУЕ) използва ултразвукови контрастни агенти за подобряване на визуализацията и характеризирането на анатомичните структури и патологични лезии. Контрастните агенти са с размери от 1 до 10 микрона (равни на или по-малки от еритроцитите) и позволяват визуализиране както на големите кръвоносни съдове,

така и на микроваскуларизацията на органите. КУЕ позволява визуализиране в реално време на контрастното усилване по време на артериалната и венозната фаза, а в случая с черния дроб - порталната фаза .

ТЕХНИЧЕСКИ АСПЕКТИ

КУЕ може да се извърши чрез използването на класически транскутанен достъп или в комбинация с ендоскопска ехография. За КУЕ са необходими малки количества от контрастните агенти. При приложения извън черния дроб често е достатъчна доза от 2,4 mL.

ТРАНСКУТАННА КОНТРАСТНО УСИЛЕНА ЕХОГРАФИЯ

Преди да се прибегне до КУЕ се провежда конвенционален B mode ехографски преглед. След това венозно се инжектира контрастен агент и изображението се получава от артериалната и венозната фаза. Артериалната фаза се маркира с визуализирането на контрастния агент (обикновено 10 до 20 секунди след инжектирането на контраста). Усилването се увеличава постепенно докато достигне плато, което маркира старта на венозната фаза приблизително 30 до 45 секунди след инжектирането на контраста, последвано от постепенно намаляване на усилването, докато микромехурчетата вече не се забелязват. Различните модели на усилване спомагат за определянето характера на съдовата мрежа на лезията, а чрез нея и идентифицирането на вида на самата лезия.

КОНТРАСТНО УСИЛЕНА ЕНДОСКОПСКА ЕХОГРАФИЯ

Ендоскопската ехография (ехо-ендо; EUS) преодолява някои от недостатъците на транскутанните ехографски техники, например ограниченото визуализиране на панкреаса при много пациенти. Както и при транскутанната КУЕ, добавянето на контрастен агент при извършването на ехо-ендоскопия (CE-EUS) може да помогне за диференцирането и идентифицирането на лезиите въз основа на модела им на съдово усилване.

При контрастната ехо-ендоскопия се използват основно две различни техники. Първата е контрастно усилен EUS с висок механичен индекс (MI) (CEHMI-EUS). При него, контрастните агенти се използват за усилване на доплеровия сигнал [2]. Предимствата на тази техника са, че тя не изисква допълнителен специфичен софтуер и че удължава само с няколко минути стандартното EUS изследване. Доплеровата ехография обаче е ограничена от артефакти, лоша пространствена разделителна способност и ниска чувствителност към нискодебитен кръвоток [3].

Другата техника, контрастно усилен EUS с нисък механичен индекс, изисква специфичен за контраста софтуер, но осигурява детайлно, с висока разделителна способност изследване на съдовата архитектура на паренхимната тъкан, което значително подпомага характеризирането на лезията [8].

ДОЗИРАНЕ НА КОНТРАСТНИЯ АГЕНТ

Дозата на контрастната материя при извънчернодробни показания, обикновено е 2.4 mL [5]. Тя може да бъде коригирана въз основа на чувствителността на използваното оборудване, вида на трансдюсера и изследвания орган. Дозата може да се увеличи до 4.8 mL, когато се използват трансдюсери с по-висока честота, например тези използвани за контрастно усилена ехо-ендоскопия.

БИЛИАРНА СИСТЕМА

КУЕ се използва за оценка на жлъчния мехур и билиарната система в следните клинични ситуации:

• За да се разграничи некаптиращия контраст жлъчен седимент от каптиращата неоплазия

• Да се установи инвазия на околни структури от тумор

Жлъчен мехур - КУЕ на жлъчен мехур и жлъчното дърво е полезна най-вече при

диференцирането на жлъчен седимент и неоплазия. Артериалната и венозната фази наблюдавани в стената на жлъчния мехур са различни от тези при черния дроб, тъй като кръвоснабдяването се осигурява изцяло от a. cystica, а не от разклонения на порталната вена [4]. В резултат на това артериалната фаза се последва директно от венозната фаза.

КУЕ се използва за диагностициране на рак на жлъчния мехур и за откриване на усложнения от холецистит:

• Карциномите на жлъчния мехур обикновено са хиперусилващи в артериалната фаза и хипоусилващи във венозната фаза (фигура 1). Липсата на усилване при жлъчния седимент позволява различаването му от тумор. КУЕ е полезна и при оценка на инфилтрацията на заобикалящия чернодробен паренхим от тумора или вторични метастази в черния дроб. [5].

Фигура 1. *Жлъчен мехур със суспектна за малигнена лезия в B-mode (вляво); КУЕ на лезията показва усилване в артериалната фаза- типично за карцином.*

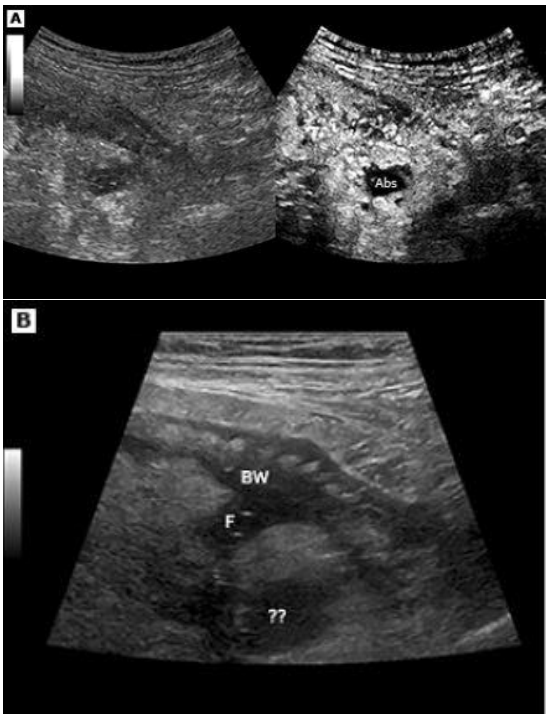
• При пациенти с холецистит, прекъсването на стената на жлъчния мехур предполага перфорация. Това може да се потвърди, като се отбележи липсата на усилване в перфорираната стена. КУЕ може също да се използва за откриване на абсцеси в прилежащия паренхим на черния дроб [7].

Билиарно дърво - КУЕ играе важна роля при диагностицирането на пациентите с холангиокарцином. Основно се използва ендоскопска ехография с контраст, която е способна да определи дълбочината на туморната инфилтрация и степента на засягане на околните тъкани [1].

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЕН ТРАКТ

Контрастно-усилената ехография на гастроинтестиналния тракт се използва предимно за оценка на стената на червото и на околочревните структури. Нормалната чревна стена е с дебелина около или по-малка от 2 мм и показва хомогенно контрастно усилване [16]. За изследване на гастроинтестиналния тракт се използват високочестотни трансдюсери (7.5 MHz) и по-високи дози контраст (напр. 2.4 до 4.8 mL). Артериалната фаза продължава до около 30 - 40 секунди след инжектирането, когато се достига пиково усилване. След това следва венозна фаза, продължаваща приблизително 120 секунди.

Възпалителни заболявания на червата - При пациенти с хронични възпалителни чревни заболявания (IBD), КУЕ е от полза при разграничаване на абсцеси от периинтестинални кръвоснабдени възпалителни маси, включително фистули (фигура 2) [9]. КУЕ може също да помогне за разграничаване на фиброзни от възпалителни стриктури, тъй като активното възпаление и хиперемия показват значително усилване, докато фиброзната стриктура се усилва слабо. Въпреки това, по света както и в България тази оценка все още се извършва основно чрез компютърна томография или магнитен резонанс (MRI).



Фигура 2. *КУЕ използвана за разграничаване на абсцес (А) от възпалителни зони и фистули (В)*

КУЕ може да се използва за проследяване на активността на заболяването при IBD, като се вземе предвид дебелината на чревната стена и каптирането на контрастната материя като маркери на възпаление. Тази роля на КУЕ все още не е утвърдена. Използването на перорален аехогенен контрастен разтвор (например Fortrans), повишава способността на КУЕ за оценка на възпалителната активност [14].

КУЕ може да се използва в следните клинични ситуации:

• за разграничаване между фистула и абсцес

• оценка на активността на заболяването при IBD

• различаване между фиброзни и възпалителни стриктури при болестта на Крон

КУЕ се използва за количествено определяне на кръвоснабдяването на стената на червото, което се счита за маркер на възпалителната активност при пациенти с болест на Крон [15]. Усилването в различните слоеве на стената, може да бъде оценено и корелира добре с индексите на клиничната активност и с находките при MRI. Поведението на контрастната материя (контрастната кинетика) може допълнително да спомогне за определянето на активността на заболяването. При проучване със 104 пациенти с болест на Крон изследвани с КУЕ по отношение на индекса на активност на заболяването беше установено, че моделът на натрупване на контраста и съотношението на усилването към цялата дебелина на стената има чувствителност 81% и специфичност 63% за откриване на активност на заболяването [15]. При второ проучване на 105 пациенти с болест на Крон, КУЕ се сравнява с магнитно резонансна ентерография (MRE) за откриване на възпаление на терминалния илеум (колоноскопия с навлизане в терминалния илеум е използвана като златен стандарт за оценка на хода на заболяването) [11]. КУЕ била технически осъществима при 98% от пациентите, а MRE при 100% от тях. КУЕ има по-голяма чувствителност от MRE (100 срещу 87%), със сходна специфичност (92 срещу 100%) за откриване на активно възпаление на терминалния илеум. MRE установила 16 илеусни стриктури и пет фистули.

КУЕ идентифицирала 11 от стриктурите, но нито една от фистулите. КУЕ може също така да предостави прогностични данни при пациенти, получаващи биологична терапия, но това все още е обект на изучаване.

Неоплазия - Ролята на КУЕ при диагностицирането на гастроинтестинален рак не е проучена достатъчно. Гастроинтестиналните стромални тумори (ГИСТ) и други субмукозни лезии показват типично артериално хиперусилване [6]. Усилването при малките ГИСТ (<20 mm) и по-големите нискорискови ГИСТ може да бъде хомогенно, докато почти всички злокачествени ГИСТ показват хетерогенно усилване и аваскуларни зони с централна некроза независимо от техния размер. Централна некроза не се наблюдава при други субепителиални лезии (например лейомиом, шваном), които показват хомогенно усилване.

Извънсъдови приложения на КУЕ-Публикувани са многобройни доклади за извънсъдово или интракавитарно приложение на ултразвукови контрастни агенти, но липсват големи проспективни проучвания [10]. Контрастният агент може да бъде инжектиран във физиологични кухини (например жлъчния мехур) или в нефизиологични пространства като фистули. Изследването на посоката на развитие на фистулите при болестта на Крон е типично извънсъдово приложение на КУЕ.

Употреби:

• разграничаване между фистула и абсцес
• при интервенционални процедури (например дренаж на абсцес)
• определяне посоката на развитие на фистулата
• диагностициране на Ценкеров дивертикул
• диагностициране на хепатален хидроторакс

КУЕ се използва за диагностициране на ректовагинални фистули (чрез трансвагинален достъп), везикоинтестинални фистули (чрез трансабдоминален достъп) и анални фистули (чрез трансректален подход). Използва се широко и за подпомагане на дренажа на псевдокисти на панкреаса чрез ехо-ендо.

Освен за диагностицирането на абсцеси, комбинираното използване на интравенозна и интракавитарна КУЕ, може да напътства лечението на един абсцес. Контрастните агенти се прилагат интравенозно за по-добро очертаване на абсцеса и се инжектират в абсцесната кухина по време на интервенцията за откриване на комуникация между септирани кухини. Комбинираният подход се използва и за оценка на отговора към терапията, както и откриване на усложнения [12].

Други клинични приложения включват оценка на дивертикули, гастроезофагеална рефлуксна болест, чревни и билиарни стенози. Функционална ехография (напр. оценка на стомашното изпразване), може също да се извърши с използване на перорално приложение на контраст. Извънсъдовите приложения на КУЕ намират приложение най-често при случаи, когато стандартните диагностични техники не са категорични, не са подходящи за конкретен пациент, свързани са с висок риск (напр. извеждане на пациент извън интензивно отделение) или не са достъпни.

Техника – Няма установена стандартна доза на контрастните агенти при интракавитарно (екстраваскуларно) инжектиране. Обхватът на докладваните дози е 0.1 mL до 1 mL (най-често само няколко капки), разтворени в 10 mL или повече физиологичен разтвор. По-високо съдържание на контрастен агент може да е необходимо за високочестотни трансдюсери (напр. тези на ендоскопската ехография) [13]. Ако целта на изследването е да се открие връзка между две кухини (напр. при оценяване на фистули или при диагностициране на хепатален хидроторакс) ефективната доза е от 1 до 2 mL. Ако целта на изследването е да покаже точната анатомия на кухината, трябва да се приложи по-ниска концентрация на контраста, за да се избегне появата на артефакти, което може да опорочи изследването. Такава подходяща доза е 0.1 mL контрастен агент разтворен в 20 mL физиологичен разтвор [13].

КНИГОПИС

1.Barreiros AP, Piscaglia F, Dietrich CF. Contrast enhanced ultrasound for the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC): comments on AASLD guidelines. J Hepatol 2012; 57:930.
2.Becker D, Strobel D, Bernatik T, Hahn EG. Echo-enhanced color- and power-Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. Gastrointest Endosc 2001; 53:784.
3.Beyer-Enke SA, Hocke M, Ignee A, et al. Contrast enhanced transabdominal ultrasound in the characterisation of pancreatic lesions with cystic appearance. JOP 2010; 11:427.
4.Cui XW, Ignee A, Braden B, et al. Biliary papillomatosis and new ultrasound imaging modalities. Z Gastroenterol 2012; 50:226.
5.Dietrich CF, Cui XW, Schreiber-Dietrich DG, Ignee A. EFSUMB guidelines 2011: comments and illustrations. Ultraschall Med 2012; 33 Suppl 1:S11.
6.Dietrich CF, Jenssen C. [Evidence based endoscopic ultrasound]. Z Gastroenterol 2011; 49:599.
7.Dietrich CF, Maddalena ME, Cui XW, et al. Liver tumor characterization--review of the literature. Ultraschall Med 2012; 33 Suppl 1:S3.
8.Dietrich CF. Contrast-enhanced low mechanical index endoscopic ultrasound (CELMI-EUS). Endoscopy 2009; 41 Suppl 2:E43.
9.Dietrich CF. Significance of abdominal ultrasound in inflammatory bowel disease. Dig Dis 2009; 27:482.
10.Duran C, Valera A, Alguersuari A, et al. Voiding urosonography: the study of the urethra is no longer a limitation of the technique. Pediatr Radiol 2009; 39:124.
11.Horjus Talabur Horje CS, Bruijnen R, Roovers L, et al. Contrast Enhanced Abdominal Ultrasound in the Assessment of Ileal Inflammation in Crohn's Disease: A Comparison with MR Enterography. PLoS One 2015; 10:e0136105.
12.Ignee A, Jenssen C, Cui XW, et al. Intracavitary contrast-enhanced ultrasound in abscess drainage--feasibility and clinical value. Scand J Gastroenterol 2016; 51:41.
13.Ignee A, Schuessler G, Dietrich CF. Extravaskulare Applikation von Ultraschallkontrastmitteln. In: Interventionell e Sonographie, Dietrich CF, Nurnberg D (Eds), Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York 2011. p.514.
14.Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 58:795.
15.Serra C, Menozzi G, Labate AM, et al. Ultrasound assessment of vascularization of the thickened terminal ileum wall in Crohn's disease patients using a low-mechanical index real-time scanning technique with a second generation ultrasound contrast agent. Eur J Radiol 2007; 62:114.
16.Wilson SR, Burns PN. Microbubble-enhanced US in body imaging: what role? Radiology 2010; 257:24.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЕНДОСКОПСКА ЕХОГРАФИЯ КАТО МЕТОД ЗА ДИАГНОСТИКА НА ЗАБОЛЯВАНИЯ НА ЖЛЪЧНИЯ МЕХУР

Даниел Дойков, Владимир Андонов
Клиника по гастроентерология, УМБАЛ Каспела, гр.Пловдив
Втора катедра по вътрешни болести, Медицински университет Пловдив

ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSTICS OF GALLBLADDER DISEASES

Daniel Doykov, Vladimir Andonov
Clinic of Gastroenterology, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Second Department of Internal Diseases, Medical University Plovdiv

Abstract
Endoscopic ultrasonography (EUS) is more often used in the diagnostics of gallbladder diseases. Thanks to the higher resolution of the echo-endoscopic image and its quality, it is important method not only for defining the gallbladder parameters (wall thikness, volume, consistency), but also play role in the diagnostics of the gallbladder polyps, microlithiasis, carcinoma staging. Using contrast enhancing agents ofter helps in defining lesions in the gallbladder, but their effectivenes is still studied. The combination of EUS and fine needle aspiration (EUS-FNA) is more frequently used for histological diagnosis of the gallbladder tumors.

Keywords: gallbladder, endoscopic ultrasonography, tumors

Абстракт

Ендоскопската ехография (EUS) играе все по-голяма роля в диагностиката на заболявания на жлъчния мехур. Благодарение на високата резолюция на ехо-ендоскопския образ и неговото качество, той е важен метод не само за определяне на параметрите на жлъчния мехур (дебелина на стената, обем, съдържимо), но също така играе роля и при диагностиката на полипоидни лезии на жлъчния мехур, микролитиаза, стадирането на карциномите. Използването на контрастни агенти често допринася за диференциалната диагностика на лезии на жлъчния мехур, но тяхната ефективност все още е обект на проучване. EUS в комбинация с тънкоиглена аспирационна биопсия (EUS-FNA) се използва все по-често при поставянето на хистологична диагноза на туморите на жлъчния мехур.

Ключови думи: Жлъчен мехур, ендоскопска ехография, тумори

Въведение

Заболяванията на жлъчния мехур са едни от най-често срещаните- холелитиазата засяга 10-15% от населението. Други заболявания като полипозата на жлъчния мехур се откриват при около 5% от световното население, ракът на жлъчния мехур засяга средно около 2/100

000 души в световен мащаб до 7/100 000 от населението на Япония. Въпреки, че е сравнително рядка патология, прогнозата при карцином на жлъчния мехур често е песимистична поради късната му диагностика. Само 10% от пациентите подлежат на оперативно лечение в момента на поставянето на диагнозата [20].

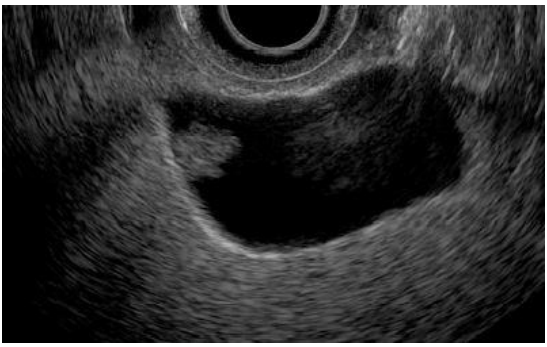
EUS играе все по-голяма роля в диагностиката на заболявания на хепатобилиарната система поради неговите неоспорими предимства пред другите методи-близкото разположение на ултразвуковия трансдюсер до изследваната област, визуализирането на лезията в реално време и оценката на васкуларизацията, чрез контрастно усилено изследване и доплер ехография, възможността за вземане на хистологичен или цитологичен материал, както и множеството терапевтични интервенции, които могат да бъдат извършени по време на изследването. Понасатоящем ролята на EUS при диагностиката на лезии на жлъчния мехур е обект на засилен научен интерес.

Конвенционална абдоминална ехография срещу ендоскопска ехография в диагностиката на лезии на жлъчния мехур

Абдоминалната ехография е основният метод за диагностика при заболявания на хепатобилиарната система. Въпреки отличния профил на безопасност и широката ѝ достъпност, абдоминалната ехография има чувствителост около 66%, но 100% специфичност при различаването между полипи и камъни на жлъчния мехур [5]. Чувствителността на абдоминалната ехография при диагностиката на полипоидни лезии на мехура варира от 36 до 99%, в зависимост от наличието на жлъчни камъни [19]. Конвенционалната ехография все още среща известни затруднения при идентифицирането на малки лезии и микролитиаза на жлъчния мехур.

Ехо-ендоскопията се смята за най-добър метод за образна диагностика на билиарната система поради по-голямата близост до изследвания обект, използването на по-висока резолюция и ултразвукова честота спрямо конвенционалната ехография (5-12 MHz срещу 2-5 MHz). Това предимство на EUS е доказано при диагностиката на малки (<2 см) полипоидни лезии [3,6,17], което увеличава диагностичната чувствителност до 91.7% и специфичността до 87.7%, сравнено с конвенционалната ехография (чувствителност 54.2% и специфичност 53.8%) [3]. В друго проучване EUS показва значително по-висока специфичност и приблизително същата чувствителност сравнено с абдоминалната ехография при диагностиката на злокачествени лезии [17]. Разликата в чувствителността между конвенционалната и ендоскопска ехография може да бъде преодоляна с използването на високочестотни трансдюсери (2.5 - 7 MHz), които показват близка диагностична ефикасност с тази на ехо-ендоскопията, компютърната томография (CT) или магнитен резонанс (MRI) [4]. Тези резултати се нуждаят от допълнително потвърждение в проучвания, които до този момент са недостатъчни.

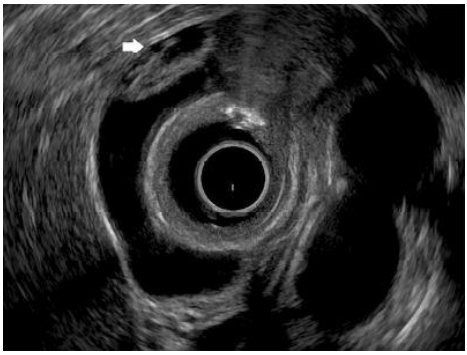
Предимствата на EUS пред AE са най-добре представени при диагностиката на микролитиаза на жлъчния мехур. Използвайки EUS, седимент и микролитиаза на жлъчния мехур могат да бъдат открити при 52.4-94.2% от случаите, които са дали отрицателен резултат при абдоминалната ехография [2]. Чувствителността на EUS в тези случаи е 92.6-100%, а специфичността- 55.6-91% при диагностицирането на микролитиаза на жлъчния мехур [2]. В повечето от тези случаи, жлъчните камъни са разположени в инфундибулума на мехура - зона, която често е трудно визуализирана при конвенционалната ехография.



Фиг. 1. *EUS образ на холестеролов полип. EUS образът показва хиперехогенна лезия с гранулирана повърхност*

Диференциална диагноза между полипоиди лезии и задебеляване на стената на жлъчния мехур

Стената на жлъчния мехур се състои от четири слоя: *musoca*, *lamina propria*, *muscularis propria* и *serosa*. Полипоидните лезии на мехура се определят като надигнати мукозни лезии и могат да бъдат доброкачествени и злокачествени[14]. Стената на мехура се смята за задебелена, когато е над 3 мм, в резултат на различни въздействия. Задебеляването на стената при аденомиоматозата на жлъчния мехур включва хиперплазия на *mucosa* и *muscularis propria* (фиг.1), докато холестероловите полипи засягат *lamina propria* без обхващане на мукозния слой (фиг.2) [14].



Фиг. 2. *EUS образ на аденомиоматоза. Лезия на широка основа с неравна повърхност, съдържаща вътрешна аехогенна зона, представляваща синус на Rokitanski-Aschoff (стрелката)*

Тъй като тези лезии най-често са инцидентни находки при рутинен ехографски преглед, диференциалната диагноза между доброкачествените лезии като холестеролови полипи и ранния стадий на карцином на жлъчния мехур е изключително важна.

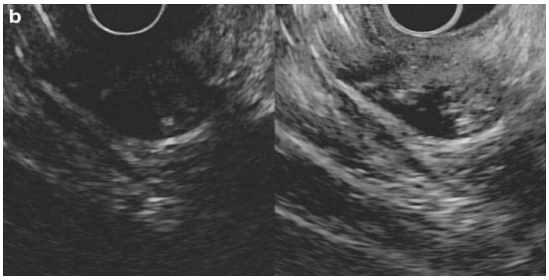
EUS визуализира слоевата структура на мехура и дава образи с голяма резолюция, използвайки високи ултразвукови честоти. Akatsu et al. [1], описват ползата от EUS при диференциална диагностика на лезиите на мехура. В тяхното проучване наличието на хиперехогенни петна и множество микрокисти е важен индикатор за бенигнена лезия. И обратното- в друго ретроспективно проучване наличието на хипоехогенни зони в лезията показва почти категорични данни за малигнитет [7]. В друго проучване, грануларен контур и петнист ехогенен модел при полипоидни лезии на краче са индикатори за

доброкачествена патология, която понякога изчезва в хода на проследяването ѝ. [13]. Затова, при липса на тези находки, трябва с висока степен на съмнение да се подозира дисплазия [17]. Някои проучвания доказват, че при EUS има ограничения в разграничаването между злокачествени и доброкачествени полипи с р-р по-малко от 1см [6].

В помощ на диагностиката са предложени точкови системи за разграничаване на доброкачествени от залокачествени полипи на жлъчния мехур. Choi et al. [9] предлагат EUS оценъчна система за диференциална диагностика на лезии в мехура с размер между 5 и 15 мм в зависимост от структурата на слоевете, ехогенността, границите на полипа, наличието на краче и броя полипи. Използвайки гранична стойност 6 точки, чувствителността била 81%, а специфичността 86% при диференциална диагностика на малигнени и бенигнени полипи. Друга система, при която се изчисляват максималният диаметър и вида ехогенност в лезията била предложена от Sadamoto et al.[16]. Той използва за гранична стойност от над 12 точки, според която чувствителността и специфичността били съответно 77.8 и 82.7%. И двете системи, са приложени само в по едно проучване, което отчело чувствителност 67 и 85% и специфичност съотвено 65 и 65% , използвайки системите за оценка [7,15].

Контрастно-усиленият EUS се използва, за да се подобри диагностичната точност въз основа на различната васкуларизация на патологични процеси. Повечето проучвания се фокусират върху панкреатичните лезии и само ограничен брой се занимават с диференциална диагностика на полипи на жлъчния мехур и задебеляване на стената на мехура с контрастно-усилен EUS [8].

Както в абдоминалната ехография, така и при ехо-ендоскопията използването на контрастна материя значително подобрява диагностичната стойност на метода. По-новите проучвания използват второ поколение контрастни агенти като SonoVue. В мултицентрово проучване използващо абдоминална ехография със SonoVue, злокачествените лезии показали наличие на разклонени и линеарни съдове в лезията, както и нехомогенно усилване с бърз „washout” на контраста преди 35-36.5s, в сравнение с доброкачествените лезии [18]. В това проучване, контраста има най-голямо предимство при разграничаването между седимент и карцином, като също така помага при характеризирането на лезиите, оценката на туморното разрастване, васкуларизацията и чернодробното засягане. Нарушаването на стената на жлъчния мехур също е важен признак за злокачественост в редица проучвания [30]. На база тези принципи, контрастно-усиленият EUS на жлъчния мехур би трябвало да покаже подобни резултати. Контрастно усилена EUS находка на жлъчен седимент е показана на фиг.3.



Фиг. 3. *EUS изображения на жлъчен седимент. Конвенционалният EUS (a) показва неправилна, хиперехогенна лезия в жлъчен мехур. Лезията не показва усилване след апликация на SonoVue (b ляво-контрастно усилен образ; b дясно- нормален B-mode образ)*

В едно проучване, проведено от Choi et al., перфузионните модели на контраста при EUS са класифицирани като дифузно усилване, перфузионен дефект и липса на усилване. Съдовете са категоризирани като регулярен съд, ненормален съд или липса на съдове [8]. В това проучване, неправилен съдов модел и перфузионен дефект се свързват със злокачественост. Чувствителността и специфичността на контрастно усиления EUS били 93,5 и 93,2% срещу 90.0 и 91.1% за конвенционалния EUS.

Въпреки множеството проучвания изучаващи конвенционалната ехография като метод за диференциална диагностика на задебеляването на стената на жлъчния мехур, има проведени само ограничен брой такива за ролята на EUS [11]. Използвайки EUS лесно се установява задебеляването на стената на жл.мехур в комбинация със загуба на слоестия ѝ строеж, което често се интерпретира като злокачествена дегенерация. Когато тези слоеве са със запазена структура, находката се интерпретира като доброкачествено задебеляване на стената. В това проучване способността на EUS да изобрази слоевете на жлъчния мехур, била далеч по-голяма, отколкото тази на конвенционалната ехография, КТ или ЯМР. В проучването, проведено от Kim et al.[12], дебелина на стената на жлъчния мехур >10 мм и хипоехогенна структура били предвестници за злокачественост. Друго проучване от Imazu et al.[11] използва контрастно-усилен EUS на жлъчен мехур и доказва нехомогенното усилване като силно предиктивно за злокачественост. Резултатите показват, че неусилените лезии и хомогенно усилените такива са класифицирани като доброкачествени, докато нехомогенно, нишковидно усилени лезии били класифицирани като злокачествени с чувствителност, специфичност и точност, съответно 100%, 94.4% и 95.8%.

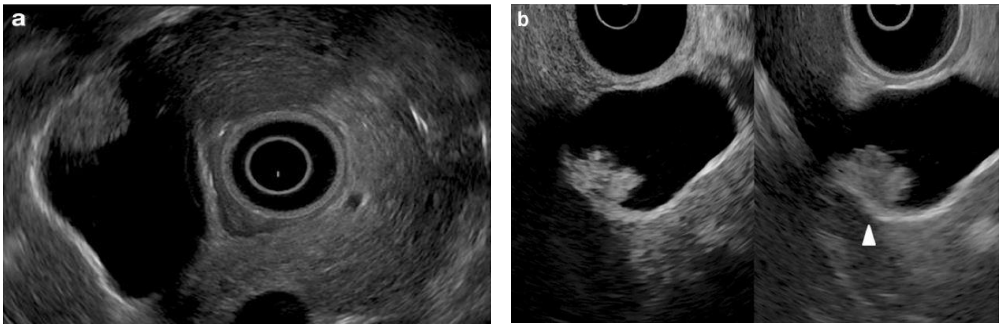
Тип	Вид	Повърхност	Външен слой	T стадий по Fujita [10]	T стадий по Sadamoto [15]
A	На краче	Нодуларна	Интактен	T_{is}	T_{is}
B	На широка основа	Неравна	Интактен	T_1-T_2	T_1
C	На широка основа	Неравна	Неравен	T_2	T_2
D	Изразено задебеляване	Неравна	Нарушен	T_{3-4}	T_{3-4}

Табл. 1. *EUS класификация на карциномите на жлъчния мехур*

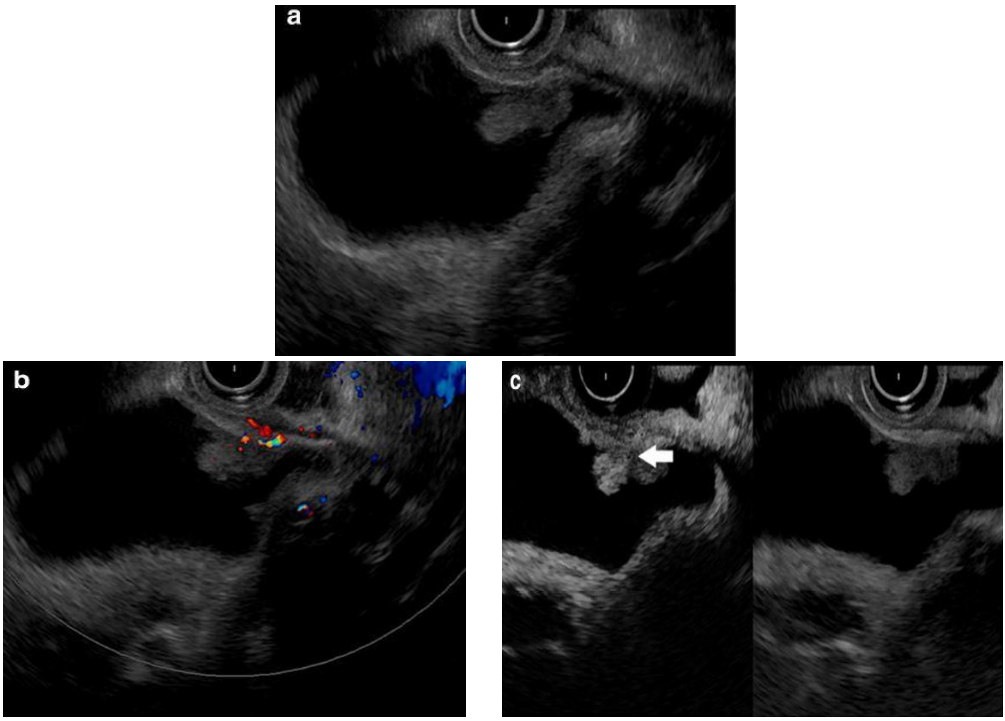
Стадиране на карциномите на жлъчния мехур

EUS е широко използван за стадиране на карциномите на жлъчния мехур, тъй като успява ясно да покаже многослойната структура на стената, както и засягането на регионалните лимфни възли [15]. Карциномите се класифицират в 4 типа, както е показано

в табл. 1. Точността на EUS класификацията и определянето на туморния стадий е била съответно 100, 75.6, 85.3 и 92.7%, според доклада на Sadamoto et al. [15]. EUS изображения на T_{is} и T_2 лезия са показани съответно на фиг.4 и фиг.5.



Фиг. 4 *EUS изображения на карцином на жлъчния мехур. Конвенционалния EUS (a) показва лезия на широка основа с изтънял външен хиперехогенен слой. Контрастната материя (b) показва хиперваскуларизация на лезията с прекъсване на външния слой(стрелка). Хистологичният резултат показа субсерозна инвазия от T2 карцином на жлъчен мехур*



Фиг. 5 *EUS изглед на карцином на жлъчния мехур. Конвенционалния образ (a) демонстрира лезия на краче със запазен външен хиперехогенен слой. Доплер-ехография на лезията (b) показва кръвоток в основата на лезията. Контрастно-усилено изображение 20сек. след инжектирането на контраст (c) показва нехомогенна хиперваскуларизация с перфузионен дефект(стрелка). Хистологията след оперативното лечение е на високодиференциран аденокарцином в Tis стадий.*

EUS тънкоиглена аспирационна биопсия [EUS-FNA] или тънкоиглена биопсия [EUS-FNB] при диагностиката на лезии на жлъчния мехур

Ролята на EUS-FNA и EUS-FNB в биопсията на лезии на мехура не е широко застъпена и липсват достатъчно проучвания по темата. Въпреки, че ползата от EUS-FNA при лезии на мехура е отчетена от повече от десетилетие, данните са ограничени и се свеждат до единични клинични случаи. Точността на EUS-FNA е от 80 до 100%, което е значително повече, отколкото при ендоскопската транспапиларна аспирация на жлъчно съдържимо с цитологично изследване или биопсията в хода на ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография. За разлика от EUS-FNA при съмнения за микролитиаза, което носи значителен риск от билиарен перитонит, не е отчетен риск при EUS-FNA на лезии на жлъчния мехур. Това вероятно се дължи на фиброзирането на стената на мехура, което възпрепятства излива на жлъчка в перитонеума, както и на това, че при FNA техниката иглата се насочва към лезията в стената на мехура и не навлиза директно в лумена му. Освен при диагностиката на жлъчен аденокарцином има няколко описани клинични случаи за използването на EUS-FNA при други лезии като невроендокринни тумори, ксантоматозен холецистит, плоскоклетъчен карцином и плазмоцитом.

Заключение

EUS играе все по-голяма роля при диагностиката и лечението на заболявания на жлъчния мехур. EUS дава образ с по-голяма резолюция поради по-високата честота и по-голямата близост до мехура, в сравнение с конвенционалната абдоминална ехография. Проучванията с контрастно-усилен EUS са ограничени, но данните от контрастно-усилената абдоминална ехография показват предимство при диференциалната диагностика на карцином на мехура. В допълнение, EUS-FNA може да предостави цитологична диагностика, както при малигнените тумори на мехура, така и при бенигненото задебеляване на стената му.

Книгопис:

1.Akatsu T, Aiura K, Shimazu M, et al. Can endoscopic ultrasonography differentiate nonneoplastic from neoplastic gallbladder polyps? Dig Dis Sci. 2006;51:416-21.
2.Ardengh JC, Malheiros CA, Rahal F, et al. Microlithiasis of the gallbladder: role of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis. Rev Assoc Med Bras. 2010;56:27-31.
3.Azuma T, Yoshikawa T, Araida T, et al. Differential diagnosis of polypoid lesions of the gallbladder by endoscopic ultrasonography. Am J Surg. 2001;181:65-70.
4.Bang SH, Lee JY, Woo H, et al. Differentiating between ade- nomyomatosis and gallbladder cancer: revisiting a comparative study of high-resolution ultrasound, multidetector CT, and MR imaging. Korean J Radiol. 2014;15:226-34.
5.Chattopadhyay D, Lochan R, Balupuri S, et al. Outcome of gall bladder polypoidal lesions detected by transabdominal ultrasound scanning: a 9 year experience. World J Gastroenterol. 2005;11:2171-3.
6.Cheon YK, Cho WY, Lee TH, et al. Endoscopic ultrasonography does not differentiate neoplastic from non-neoplastic small gallbladder polyps. World J Gastroenterol. 2009;15:2361-6.
7.Cho JH, Park JY, Kim YJ, et al. Hypoechoic foci on EUS are simple and strong predictive factors for neoplastic gallbladder polyps. Gastrointest Endosc. 2009;69:1244-50.
8.Choi JH, Seo DW, Park do H, et al. Utility of contrast-enhanced harmonic EUS in the diagnosis of malignant gallbladder polyps (with videos). Gastrointest Endosc. 2013;78:484-93.

9.Choi WB, Lee SK, Kim MH, et al. A new strategy to predict the neoplastic polyps of the gallbladder based on a scoring system using EUS. Gastrointest Endosc. 2000;52:372-9.
10.Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, et al. Diagnosis of the depth of invasion of gallbladder carcinoma by EUS. Gastrointest Endosc. 1999;50:659-63. 38
11.Imazu H, Mori N, Kanazawa K, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of gallbladder wall thickening. Dig Dis Sci. 2014;59:1909-16.
12.Kim HJ, Park JH, Park DI, et al. Clinical usefulness of endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of gallbladder wall thickening. Dig Dis Sci. 2012;57:508-15.
13.Kimura K, Fujita N, Noda Y, et al. Differential diagnosis of large-sized pedunculated polypoid lesions of the gallbladder by endoscopic ultrasonography: a prospective study. J Gastroenterol. 2001;36:619-22.
14.Mellnick VM, Menias CO, Sandrasegaran K, et al. Polypoid lesions of the gallbladder: disease spectrum with pathologic correlation. Radiographics. 2015;35:387-99.
15.Sadamoto Y, Kubo H, Harada N, et al. Preoperative diagnosis and staging of gallbladder carcinoma by EUS. Gastrointest Endosc. 2003;58:536-41.
16.Sadamoto Y, Oda S, Tanaka M, et al. A useful approach to the differential diagnosis of small polypoid lesions of the gallbladder, utilizing an endoscopic ultrasound scoring system. Endoscopy. 2002;34:959-65.
17.Sugiyama M, Atomi Y, Yamato T. Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gall bladder lesions: analysis in surgical and follow up series. Gut. 2000;46:250-4.
18.Xie XH, Xu HX, Xie XY, et al. Differential diagnosis between benign and malignant gallbladder diseases with real-time contrast-enhanced ultrasound. Eur Radiol. 2010;20:239-48.
19.Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. Br J Surg. 1992;79:227-9.
20.Zhu AX, Hong TS, Hezel AF, et al. Current management of gallbladder carcinoma. Oncologist. 2010;15:168-81.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ПОЛЗАТА ОТ ЕЛАСТОГРАФИЯТА ПРИ ОЦЕНКАТА НА ПОЛИПИТЕ НА ЖЛЪЧНИЯ МЕХУР: НАЧАЛНИ ДАННИ

Даниел Дойков, Владимир Андонов
Клиника по гастроентерология, УМБАЛ Каспела, гр.Пловдив
Втора катедра по вътрешни болести, Медицински университет Пловдив

THE USE OF POINT SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY IN THE ASSESSMENT OF GALLBLADDER POLYPS: PRELIMINARY OBSERVATIONS

Daniel Doykov, Vladimir Andonov
Clinic of Gastroenterology, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Second Department of Internal Diseases, Medical University Plovdiv

Abstract

Aims: The gallbladder polyps are rarely found, but their malignant potential is 5%. Current guidelines suggest cholecystectomy if the size of the polyp is larger than 10mm. Unfortunately neoplasia can be found in even smaller lesions. The aim of this study is to evaluate point shear wave elastography in the assessment of gallbladder polyps, to collect data for this kind of diagnostics and to point out the difference in the propagation of the wave in both types of lesions – benign and malignant. Material and methods. 25 polypoid lesions of the gallbladder were examined with pSWE. 2 of them were accepted as malignant according to clinical picture and imaging diagnostics, including CT scan, B-mode ultrasonography and pSWE showing the speed of US waves in meters per second. 9 patients underwent cholecystectomy including those with malignant polyps. Results: The mean size for benign gallbladder polyps was 6.5мм ± 2.5 mm (range, 5–17 mm). The mean size for malignant polyps was 11.5мм ± 2.5 mm (range, 9–14 mm), showing that even one of them was under 10mm. The mean speed of pSWE was 1.45 m/s ± 0.24 m/s for benign and 2.87 m/s ± 0.52 m/s for the malignant polyps. All benign polyps showed slower propagation speed in comparison with the malignant ones. Conclusions: The study showed that pSWE of gallbladder lesions is feasible and can be useful for the differential diagnosis of this disease.

Keywords: elastography, gallbladder, polyp, pSWE

Абстракт

Цел: Полипите на жлъчния мехур се срещат рядко, но малигненият им потенциал е 5%. Актуалните препоръки за поведение при това заболяване посочват оперативно отстраняване, ако размерът на полипа е над 10мм. За съжание неопластичен процес може да бъде намерен и в по-малки формации. Целта за проучването бе да се оцени point shear wave еластографията при полипи на жлъчния мехур и да се изведат данни от проведената диагностика както за бенигнени така и за малигнени лезии. Материал и методи: Изследвани

бяха 25 пациенти с полипи на жлъчния мехур, от които 2 бяха преценени като малигнени според клиничната картина и образните изследвания, които бяха компютърна томография, b-mode ултразвуково изследване и pSWE, показваща скоростта на пропагация на ултразвуковата вълна в метри в секунда. При 9 пациенти бе проведена холецистектомия, вкл. два случая с малигнени полипи. Резултати: Средната стойност на размера на полипите бе 6.5мм ± 2.5 mm (диапазон, 5–17 mm). Средния размер на малигнените полипи беше 11.5мм±2.5мм(диапазон 9-14мм), като единият бе под 10мм. Средната скорост на еластографията бе 1.45м/с ±0.24м/с при бенигнените и 2.87м/с ± 0.52 м/с при малигнените полипи. Всички бенигнени полипи показаха по-висока скорост на пропагация на вълната в сравнение с малигнените. Заключение: Проучването показа, че методът pSWE на жлъчни полипи има приложение и може да бъде полезен в диференциалната диагноза на това заболяване.

Точковата вълнова еластография /pSWE/ е динамично развиващ се метод, който вече е успешно наложен при оценката на плътността и диагностиката на огнищни лезии в черния дроб, гърда, щитовидна жлеза, простата и др. (1,2,3). Не се провежда рутинно и няма база данни от изследвания при диагностиката на жлъчната полипоза. Приблизително 4% от хората имат полипи в жлъчния мехур, но те се диагностицират случайно при УЗ изследване. Повечето представляват възпалителни новообразувания или са холестеролови полипи (4,5). В редки случаи могат да бъдат злокачествени, като ултразвуковият образ често не се различава от този на бенигнените. (6). Актуалните насоки за поведение при това заболяване са оперативно отстраняване на полипа при размер над 10мм и редовни контролни УЗ прегледи при размер до 10мм (4,5). Точността на критерия „размер на полипа“ не е абсолютна и понякога малигнен процес може да бъде открит и при по-малки полипи. (7). Поради това е необходим нов образно-диагностичен метод при вземането на решение за холецистектомия. Малигнените тъкани обикновено са по-плътни и с по-слаба еластичност в сравнение с бенигнените и поради това е възможно същият принцип да бъде използван и при жлъчните полипи. (1,2,3) Целта на проучването е да оцени приложимостта този вид еластография при оценката на полипите на жлъчния мехур.

Материали и методи

Пациенти

Полипите бяха установени ехографски като лезия изхождаща от стената на жлъчния мехур, без УЗ следа, не подвижна и хиперехогенна в сравнение с жлъчката (4,8) От общата група 25 пациенти 16 бяха жени, 9 мъже, средна възраст 45.1 ± 10.1 години, диапазон 26-72 г. Всички пациенти с р-р на полипа над 10мм бяха насочени за холецистектомия – 9 случая. От тях 2 случая хистологично се доказаха като малигнени, което съвпадна с предварителните очаквания.

Апаратура и сканиране

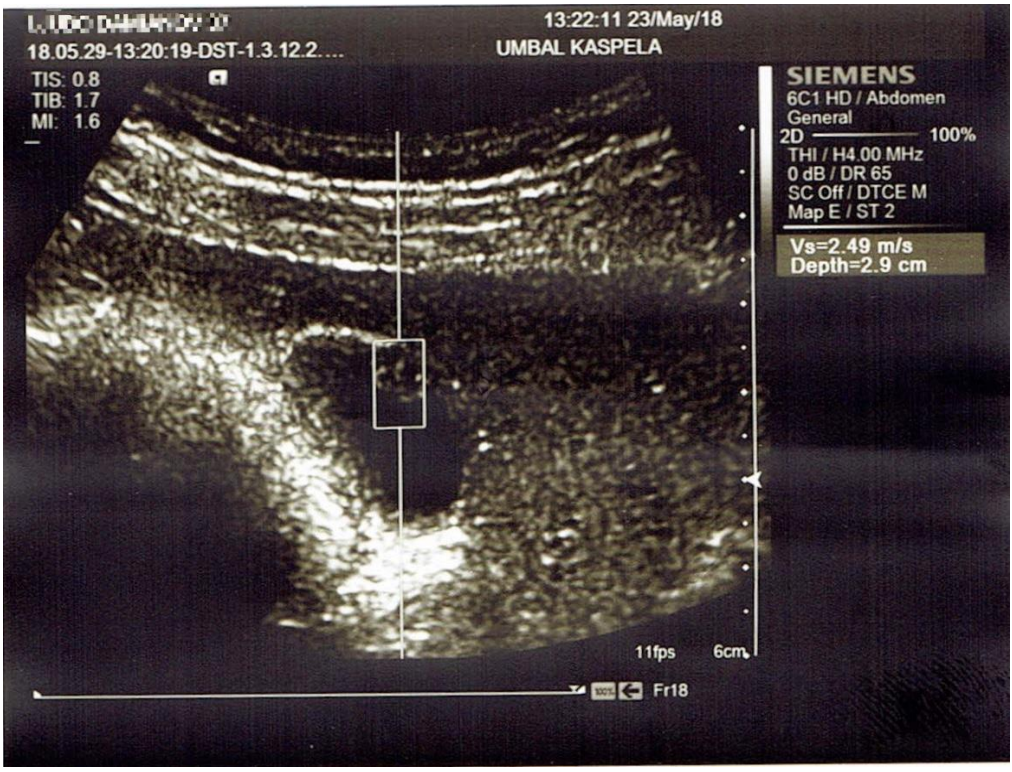
Ултразвуковите изследвания бяха проведени в ляво странично положение на пациента, както и по гръб, на гладно. Използваният апарат е Siemens Acuson S2000 с 6C1 HD конвексен трансдюсер 1.5-6 MHz. B-mode ехография и еластография бяха извършени последователно и бяха записани 5 еластографски резултата.

Статистически анализ.

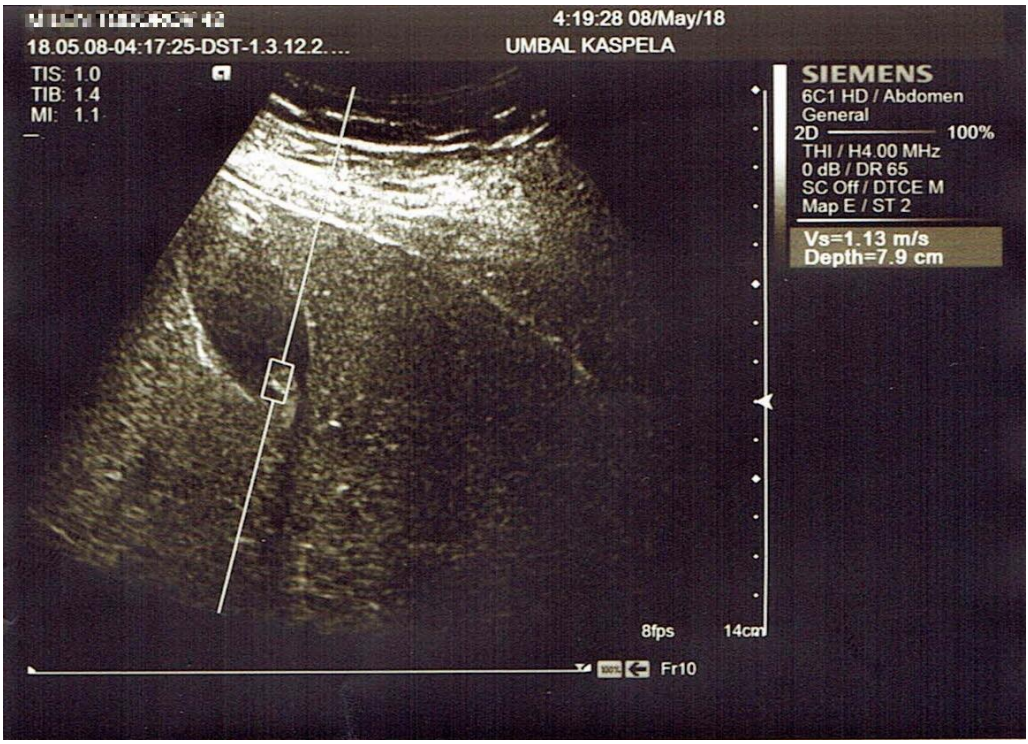
Проведен бе чрез SPSS v.19. Използваха се усреднена стойност с интервал на девиация mean ± SD. Kruskal Wallis тест бе проведен за сравнение на еластографията и размера на полипите на жлъчния мехур. Статистическата значимост бе $p<0.05$.

Резултати.

Средната стойност на размера на бенигнените полипи беше 6.5 ± 2.5 mm (диапазон 5-17). Нямаше статистически значима разлика между резултата от еластографията и размера на полипа. Хистологично случаите с бенигнени полипи бяха 3 хиперпластични и 4 холестеролови, при които скоростта на pSWE беше 1.45 m/s ± 0.24 m/s. Случаите с малигнизация – общо 2 показаха скорост на pSWE от 2.87 m/s ± 0.52 m/s. Средния размер на малигнените полипи беше 11.5mm, ± 2.5 mm (диапазон, 9–14 mm), като единия бе под 10mm. Средната скорост на pSWE беше 2.87 m/s ± 0.52 m/s. Всички бенигнени полипи показаха по-ниска скорост на вълната в сравнение с малигнените. Дистанцията между трансдюсера и полипите бе 43.3mm ± 6.4mm (диапазон, 28-58mm).



Фиг.1 pSWE еластография на малигнен полип при 54 год. мъж. Скоростта на вълната е 2.49 m/s, а дълбочината на сканиране 2.9 cm.



Фиг.2 pSWE еластография на бенигнен полип при 42 год. мъж. Скоростта на вълната е 2.49 m/s, а дълбочината на сканиране 7.9 cm.

Дискусия

Point shear wave еластографията измерва скоростта на пропагация на вълнатата в тъканта. Много заболявания протичат с промяна в плътността на засегнатия орган и поради това този вид методика се използва успешно при множество патологии. До момента не е провеждано проучване за евентуалната полза на този вид еластография в диференциалната диагноза на жлъчните полипи. При все по-честото провеждане на абдоминална ехография като базов метод при прегледа на пациента случайната находка на жлъчни полипи зачестява. Въпреки, че повечето са бенигнени, е възможно ранна малигнена трансформация без промяна в образа. Прогнозата при рак на жлъчния мехур е лоша, с по-малко от 10% преживяемост за 5 години. (5,9). Актуалните насоки за поведение при това заболяване се базират на размера на полипа. Редовни контролни УЗ прегледи при полип по-малък от 10мм и оперативно отстраняване при такива с размер над 10мм. (4). Като нов диагностичен метод еластографията може да помогне в диференциалната диагноза. Контрастно усилената ехография /КУЕ/ показва обещаващи резултати в същата област, но все пак има ограничения (10). В това проучване събрахме данни за интерпретацията на различни по размер жлъчни полипи и се установи разликата в параметрите на еластографията. Съществуват и някои ограничения, основно в броя на случаите с малигнени полипи, както и фактори влияещи на резултата – артефакти, дълбочина и плътност на лезията. Необходими са още множество проучвания до събирането на голяма база данни.

Книгопис

1.Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology 2006; 239: 341-350.
2.Tan S, Özcan MF, Tezcan F, et al. Real-time elastography for distinguishing angiomyolipoma from renal cell carcinoma: preliminary observations. AJR Am J Roentgenol 2013; 200: W369-W375.
3.Moon HJ, Sung JM, Kim EK, Yoon JH, Youk JH, Kwak J. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. Radiology 2012; 262: 1002-1013.
4.Pedersen MR, Dam C, Rafaelsen SR. Ultrasound follow-up for gallbladder polyps less than 6 mm may not be necessary. Dan Med J 2012;59:A4503.
5.Corwin MT, Siewert B, Sheiman RG, Kane RA. Incidentally detected gallbladder polyps: is follow-up necessary?- Long-term clinical and US analysis of 346 patients. Radiology 2011; 258: 277-282.
6.Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. Am J Surg 2004; 188: 186-190.
7.Terzi C, Sökmen S, Seçkin S, Albayrak L, Uğurlu M. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications. Surgery 2000; 127: 622-627.
8.Lin WR, Lin DY, Tai DI, et al. Prevalence of and risk factors for gallbladder polyps detected by ultrasonography among healthy Chinese: analysis of 34 669 cases. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 965-969.
9.Hussain HM, Little MD, Wei S. AIRP best cases in radiologic-pathologic correlation: gallbladder carcinoma with direct invasion of the liver. Radiographics 2013; 33: 103-108.
10.Sparchez Z, Radu P. Role of CEUS in the diagnosis of gallbladder disease. Med Ultrason 2012; 14: 326-330.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ДИАГНОСТИКА И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПОЛИПИ НА ЖЛЪЧНИЯ МЕХУР

Даниел Дойков, Владимир Андонов
Клиника по гастроентерология, УМБАЛ Каспела, гр.Пловдив
Втора катедра по вътрешни болести, Медицински университет Пловдив

DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT OF GALLBLADDER POLYPS

Daniel Doykov, Vladimir Andonov
Clinic of Gastroenterology, University Hospital Kaspela, Plovdiv
Second Department of Internal Diseases, Medical University Plovdiv

Abstract
The cancer of the gallbladder is very rare disease, but when the symptoms appear, it is usually non-curable. All efforts should be headed to diagnosic the non-symptomatic stages. Polyps should be found in untill still benign. Although the incidence of gallbladder cancer is low, polyps are more often seen. Some of them should be followed up, others surgically removed. This article describes the differences in diagnostic approach.

Keywords: carcinoma, gallbladder polyps, risk factors

Резюме

Карциномът на жлъчния мехур е много рядко срещано заболяване, а когато се появят симптомите му, обикновено е вече нелечим. Всички усилия трябва да бъдат насочени към диагностицирането на асимптоматичните етапи на заболяването и да се търсят полипи на жлъчния мехур докато все още за бенигнени. Въпреки ниската честота на рак на жлъчния мехур, полипите на мехура са сравнително по-често срещани, но в редки случаи малигнизират. Някои полипи трябва да бъдат проследявани, а други оперативно отстранени. Различните диагностични подходи за разгледани в тази обзорна статия.

Ключови думи: карцином, полипи на жлъчката, рискови фактори

Въведение

Лезиите, които изхождат от стената на жлъчния мехур интралуменно се наричат жлъчни полипи (ЖП). При мнозинството от пациентите, диагностицирането е случайна находка вследствие на рутинен ехографски преглед или след холецистектомия, поради жлъчно-каменна болест. Макар и рядко се срещат злокачествени полипи, а от изключителна важност за пълно излекуване и дългосрочна позитивна прогноза са ранното диагностициране и навременно лечение. Терминът полипоидни лезии на жлъчния мехур включва широк

спектър от диагнози. Жлъчните полипи се класифицират като доброкачествени и такива с дисплазия, злокачествени. Доброкачествените ЖП се разделят на: псевдотумори (холестеролни полипи, възпалителни полипи; холестеролоза и хиперплазия), епителни тумори (аденоми) и мезенхимни тумори (фиброми, липоми и на базата на хемангиом). Жлъчните полипи с дисплазия се причисляват към холангиоцелуларния карцином, но на базата на предхождаща полипоидна лезия, най-често аденокарцином.

Разпространение на жлъчните полипи

Разпространението на жлъчните полипи е около 4.3-6.9%. Полипоидните жлъчни лезии включват разнообразие от различни патологични типове.[2] Среща се най-вече през петата декада от възрастта и предимно при мъже. [1,4] Факторите за появата на полипите не са съвсем изяснени, но се предполага фамилна обремененост, както и връзка с метаболизма на мазнините[5] Има изследвания, които съобщават за обратно-пропорционална връзка между жлъчни полипи и камъни. Хипотезата е, че полипите или механично пречат на формацията на камъни, или са по-трудни за диагностициране при наличие на камъни. [6] Пациенти с вродени полипозни синдроми като Peutz-Jeghers и Gardner също са предразположени към развитие на жлъчни полипи. Голям ретроспективен анализ на рисковите фактори при жлъчни полипи сред китайската популация идентифицира хроничен хепатит В като рисков фактор. [6] Рискови фактори за развитие на малигнени полипи са възраст над 60г, наличие на камъни и първичен склерозиращ холангит, размер над 10мм. [6]

Клинична картина

Симптомите на полипите на жлъчния мехур са неспецифични и в много случаи липсва клинична изява. Поради това, често се откриват случайно [3,7]. Възможни симптоми са гадене, повръщане, болка в дясно подребрие, иктер, в следствие на периодични обструкции, причинени от малки фрагменти холестерол, откъснати от лигавицата на мехура. По-рядко съществуват и полипи, които запушват истмичната част на мехура или жлъчните канали, предизвиквайки остър холецистит или механичен иктер. Няма разлика между симптомите на пациенти с доброкачествени полипи и такива с дисплазия. Холестеролови полипи могат да се откъснат и да се проявят клинически като камъни, причинявайки жлъчна колика, обструкция или дори панкреатит. [6] Метаболитният синдром има тясна връзка с развитието на холестеролни полипи. [8]

Връзка между жлъчните камъни и полипите

Установено е, че няма разлика по отношение на клиничната картина при пациентите с жлъчни полипи и холелитиаза, сравнено с пациенти само с жлъчни полипи. Няма значима разлика и в размера на полипите между между тези две групи [9] Симптомите са значително по-проявени при малигнизирали полипи в сравнение с доброкачествени. Симптоматиката нараства с увеличението на размера на полипа, без значение от хистологичния строеж. [3].

Образна диагностика на жлъчните полипи

Развитието и усъвършенстването на диагностична образна техника като компютърна томография (КТ) , ядрено-магитен резонанс (ЯМР) и ехография и тяхното широко използване водят до увеличение на случайно диагностицираните жлъчни камъни и полипи.

Ехография

Абдоминалната ехография се счита за най-доброто налично изследване за диагностициране на жлъчни полипи, не само поради лесния достъп и ниска цена, но и заради нейната добра чувствителност и точност. Полипите могат да бъдат локализирани, преброени и измерени с ултразвук, както и могат да се видят трите слоя на жлъчната стена, както и други отклонения. [1] Полипите се виждат като фиксирани, хиперехогенни сенки, интралуменно в мехура, с или без акустична сянка. Чувствителността на коремната ехография за диагностика на жлъчни полипи превъзхожда както ренгенографията на жлъчния мехур така и КТ. Тя е добра в различаването на холестеролен полип от аденом или аденокарцином. Холестеролният полип се вижда като маса с подобна осветеност като тази на стената на жлъчката и без сянка. Въпреки това не може да се определи дали полипа е доброкачествен или не само с помощта на ехография. [1] В общия случай полипи в жлъчката се изобразявят, само ако са с размер над 5мм. Различаването чрез ехограф между доброкачествени и злокачествени полипи (и калцификати) основно се базира на размера на единична неподвижна лезия в жлъчния мехур. Камък, заседнал в жлъчката много лесно може да се види като полип[10] Абдоминалната ехография е често ограничена при пациенти с обезитас и може до доведе до различия в интерпретациите. Представлява първи метод на избор при диагностиката на това заболяване, но в никакъв случай не е краен индикатор за наличието на жлъчен полип или неговия злокачествен потенциал. [6] Ехографията може да подцени максималния диаметър и оценката на размера може да бъде подвеждаща, не може със сигурност да различи доброкачествени полипи от карцином. [7] Измерването на размера на лезията само чрез конвенционална ехография е недостатъчно за диференциалната диагноза.

Несъответствията между абдоминалната ехография (АЕ) и компютърната томография (КТ)

Средните стойности на КТ са по-малки от АЕ. Несъответствията в максималния измерен диаметър между АЕ и КТ са 6 ± 4 мм за групата холестероловите полипи и 2 ± 2 мм за групата на не-холестероловите. [8] В диагностицирането на полипите честотата на откриване с B-mode АЕ е значително по-висока от тази на КТ или рентгенография на жлъчния мехур. Затова, АЕ може да бъде използвана като метод на първи избор. [16] Точността на ехографията за диагностициране на полипоидни лезии е ниска. Много от малките полипи, видяни чрез ехография най-вероятно представляват конкремент. [17]

Ехография с висока резолюция

Ендоскопската ехография (EUS) е била считана за най-точния диагностичен метод за откриване на жлъчни полипи. Въпреки това, диагноститичната стойност на HD ехография (HD AE) и EUS в диференциална диагноза на жлъчните полипи са съпоставими. Имайки предвид комфорта на пациента и липсата на нужда от анестезия, се счита че HD AE е вероятно да се превърне във важен диагностичен метод за диференциална диагноза и определяне на етапа на развитие на жлъчните полипоидни лезии и ранен жлъчен карцином. [12]

***Harmonic imaging* / тъканно хармонично изобразяване**

Качеството на изображенията в *harmonic mode* е по-добро, тъй като стените на жлъчния мехур се виждат по-добре. Затова и полипите са по-видими и могат да се определят точните им размери. В harmonic mode нивото на артефакти, генерирани от коремната стена е редуцирано и качеството на образа се увеличава заради ниското на нивото на шум. [13]

Контрастна ехография

Контрастно усилената ехография (КУЕ) намира все по-често място в диференциална диагноза на полипоидните жлъчни лезии. [2] При жлъчен карцином, контрастирането на тумора е продължително и е придружено с дифузна хиперваскуларизация. При доброкачествените жлъчни полипи, каптирането на контрастна материя е слабо и нееднородно и по този начин отдиференцирането на малигнена зона е значително улеснено.

Ендоскопска ехография (EUS)

EUS се счита за по-добър метод от АЕ. [11] Този вид ехография е вече навлезнала при диагностициране на злокачествени тумори и субмукозни лезии на гастроинтестиналния тракт. [6] EUS също така се препоръчва като допълнително изследване след конвенционалната ехография, защото нея изображенията са по-детайлни. Помагат при различаването на холестеролни полипи от други и при разграничаването на неопластичните от бенигнените лезии. [2,6] Дали EUS може да бъде използвана като самостоятелно изследване за определяне на стратегия за лечение на жлъчни полипи все още е не ясно. Използвана самостоятелно не е достатъчна за определяне поведението при полипи по-малки от 10 мм, но може да бъде по-точна от АЕ при определянето дали жлъчните полипи са неопластични. [6] Представя изображения с по-висока резолюция на малките лезии с по-високи ехографски честоти (7.5–12 MHz срещу 3.5–5 MHz).[6] Въпреки, че ендоскопската ехография е по-точна от абдоминалната, нейната точност при диференциация на злокачествени образования под 1.0 см остава ниска. [14, 15]

Компютърна томография (КТ)

Абдоминалната КТ не е в състояние да улови лезии с ниска плътност и нейната чувствителност за диагностициране на жлъчни полипи е ниска, особено когато жлъчните полипи са по-малки от 10 мм. За сметка на това е КТ е полезна при изследване на жлъчен карцином, анатомични вариации, лимфаденопатия и е достоверен метод за отдиференцирането им [1.10] Карцинома жлъчния мехур на базата на полип се изобразява като усилена, интралуменна тъканна маса, по-плътна от заобикалящия жлъчен мехур лезии. [2]

Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР)

ЯМР не е широко използван метод за оценка на болести на жлъчния мехур, заради недостатъци като слаба пространствена и контрастна резолюция. Злокачествените лезии се демонстрират с ранни и удължени усилвания, докато доброкачествените лезии показват ранно усилване и последващ wash out. [2] Има доклади за различни малигнени тумори, които показват висок интензитет на сигнала при – DWI MRI (diffusion weighted imaging), отразявайки тяхната плътна структура и удължено време на релаксация.

Позитронно емисионна томография

Има представени случаи при малък брой пациенти с жлъчни полипи, които са успешно диагностицирани предоперативно като доброкачествени или такива с дисплазия, посредством PET CT. [6]

Транспапиларен подход

Перкутанната трансхепатална тънкоигленна аспирационна биопсия и перкутанната трансхепатална холецистоскопия са прецизни диагностични техники за оценка на жлъчните полипи, но се понасят трудно от пациентите. Диагностичната точност на ендоскопската ретроградна холангиопанкреатография не е задоволителна, защото показва само частичен дефект в изпълването на жлъчния мехур, без да се детайлизира повърхността на полипоидните лезии. [2]

Хистопатология

Според хистологията на полипа, [16] те са два типа:

1. Доброкачествени полипи, които включват: епителна тъкан, папиларни аденоми, непапиларни аденоми, съединителна тъкан, хемангиомни, липоми, лейомиоми, грануларен клетъчен тумор, хиперплазия, аденоматоза, аденомиомата, стомашна мукоза, интестинална мукоза, възпалителни и холесторолни полипи и други
2. Полипи с малигнизация, които включват аденокарцином, муцинозен цистаденом, плоскоклетъчен карцином и аденокантом.

Повечето жлъчни полипи са бенигнени лезии и рядко предизвикват симптоми. Най-често срещания тип жлъчен полип е холестеролният. Аденоми и аденомиоматични полипи са много рядко срещани и са открити само при 0.4% от пациентите, които са претърпели холецистектомия [5]

Индикации за операция и препоръки за проследяване

Всеки жлъчен полип, който се прояви със симптоматика, трябва да бъде премахнат. Полип с размер над 6 мм трябва да бъде премахнат при пациенти с риск от малигнизиране – бързо растящи, широка основа, дълго краче, пациенти над 50 год. възраст, локализация в инфундибулума, промени в стената на жлъчния мехур. При такива преценени с нисък малигнен потенциал холецистектомия се провежда при размер над 10 мм. [1]

Коментар

При по-голямата част от пациентите, жлъчните полипи се диагностицират в следствие на холецистектомия поради холецистит или се откриват случайно. Въпреки, че повечето от жлъчните полипи са доброкачествени, такива с дисплазия съществуват. Тъй като прогнозата при напреднал карцином на жлъчния мехур е лоша, ранна диагностика и последващо оперативно лечение са много важни.

Книгопис

1. Matos AS, Baptista HN, Pinheiro C, Martinho F. Gallbladder polyps: How should they be treated and when? Rev Assoc Med Bras. 2010;56:318–21.
2. Inui K, Yoshino J, Miyoshi H. Diagnosis of gallbladder tumors. Intern Med. 2011;50:1133–6.
3. Kwon W, Jang JY, Lee SE, Hwang DW, Kim SW. Clinicopathologic features of polypoid lesions of the gallbladder and risk factors of gallbladder cancer. J Korean Med Sci. 2009;24:481–7. 4.Kim SY, Lee HS, Lee YS, Chung KW, Jang BK, Chung WJ, et al. Prevalence and risk factors of gallbladder polyp in adults living in Daegu and Gyeongbuk provinces. Korean J Gastroenterol. 2006;48:344–50.
5. Cantürk Z, Sentürk O, Cantürk NZ, Anik YA. Prevalence and risk factors for gall bladder polyps. East Afr Med J. 2007;84:336–41.

6. Gallahan WC, Conway JD. Diagnosis and management of gallbladder polyps. Gastroenterol Clin North Am. 2010;39:359–67.
7.Zielinski MD, Atwell TD, Davis PW, Kendrick ML, Que FG. Comparison of surgically resected polypoid lesions of the gallbladder to their pre-operative ultrasound characteristics. J Gastrointest Surg. 2009;13:19–25.
8. Yang LP, Yang ZL, Tan XG, Miao XY. Expression of annexin A1 (ANXA1) and A2 (ANXA2) and its significance in benign and malignant lesions of gallbladder. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2010;32:595–9.
9. Choi SY, Kim TS, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, et al. Is it necessary to perform prophylactic cholecystectomy for asymptomatic subjects with gallbladder polyps and gallstones? J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:1099–104.
10.Chattopadhyay D, Lochan R, Balupuri S, Gopinath BR, Wynne KS. Outcome of gall bladder polypoidal lesions detected by transabdominal ultrasound scanning: A nine year experience. World J Gastroenterol. 2005;11:2171–3.
11. Sun XJ, Shi JS, Han Y, Wang JS, Ren H. Diagnosis and treatment of polypoid lesions of the gallbladder: Report of 194 cases. Hepatobiliary Pancreat Dis. 2004;3:591–4.
12. Jang JY, Kim SW, Lee SE, Hwang DW, Kim EJ, Lee JY, et al. Differential diagnostic and staging accuracies of high resolution ultrasonography, endoscopic ultrasonography, and multidetector computed tomography for gallbladder polypoid lesions and gallbladder cancer. Ann Surg. 2009;250:943–9.
13. Pasławski M, Krupski W, Złomaniec J. The value of ultrasound harmonic imaging in the diagnostics of gall bladder cholesterol polyps. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med. 2004;59:293–7.
14. Cheon YK, Cho WY, Lee TH, Cho YD, Moon JH, Lee JS, et al. Endoscopic ultrasonography does not differentiate neoplastic from non-neoplastic small gallbladder polyps. World J Gastroenterol. 2009;15:2361–6.
15. Sugiyama M, Atomi Y, Yamato T. Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gall bladder lesions: Analysis in surgical and follow up series. Gut. 2000;46:250–4.
16.Bang S. Natural course and treatment strategy of gallbladder polyp. Korean J Gastroenterol. 2009;53:336–40.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

КАРБАМИЛИРАНИ ЛИПОПРОТЕИНОВИ КОМПЛЕКСИ С НИСКА ПЛЪТНОСТ (cLDL): НОВ, НЕТРАДИЦИОНЕН МАРКЕР ЗА СЪРДЕЧНОСЪДОВ РИСК

Теодора Станкова
Катедра „Химия и биохимия", Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

CARBAMYLATED LOW DENSITY LIPOPROTEIN (cLDL): A NOVEL, NONTRADITIONAL CARDIOVASCULAR RISK MARKER

Teodora Stankova
Department of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University – Plovdiv

Abstract
Atherosclerosis is the dominant cause for development of cardiovascular diseases (CVD). An increasing body of evidence has indicated that not only changes of the absolute serum concentrations of low-density lipoprotein (LDL), but also functional alterations play an important role in atherogenesis. Carbamylation of LDL is a nonenzymatic posttranslational modification of LDL resulting from addition of urea-derived cyanate to either the N-terminus or ε-amino group of lysine residues in apolipoprotein B. Carbamylated LDL (cLDL) has been recently shown to manifest all of the biological effects relevant to atherosclerosis, including endothelial-cell injury, expression of adhesion molecules and vascular smooth muscle cell proliferation. Furthermore, cLDL binds to macrophage scavenger receptors inducing cholesterol accumulation, foam cell formation as well as enhanced oxidant generation. Although its profound proatherogenic properties, cLDL has been studied only in subjects with end stage renal disease and has been associated with increased cardiovascular risk in those patients. Recently, an alternative urea-independent myeloperoxidase-mediated mechanism of carbamylation has been discovered. This finding has implied that inflammation may also accelerate cLDL formation. Moreover, other carbamylation products have been delineated as independent risk markers for CVD. However, future studies of cLDL, especially in the absence of uremia, are warranted to evaluate cLDL predictive potential for cardiovascular events.
Keywords: carbamylated LDL, atherosclerosis, cardiovascular risk, modified LDL, ESRD, uremia, LOX-1

Сърдечносъдовите заболявания (ССЗ) са водеща причина за заболеваемост и смъртност в световен мащаб, а атеросклерозата има основно значение за тяхната поява, развитие и настъпващи усложнения. Серумните концентрации на липидите, тютюнопушенето и артериалната хипертензия се нареждат сред водещите рискови фактори за развитие на атеросклероза (Lahoz & Mostaza, 2007). Въпреки че атеросклерозата е хронично, комплесно и многофакторно заболяване, все повече доказателства насочват към важното значение не само на абсолютните серумни концентрации на липопротеиновите комплекси с ниска плътност (LDL), но и на техни функционални промени (Alique et al.,

2015). От началото на 70-те години на XIX в. са документирани няколко посттранслационно модифицирани LDL, сред които: окислени LDL (oxLDL), ацетилирани, метилирани, етилирани, гликирани и други (Basnakian et al., 2010). Изследвания главно върху oxLDL определят ендотелното увреждане от модифицираните LDL като ключово събитие в началния етап на атерогенезата. Посттранслационните модификации (ПТМ) на LDL могат да променят драматично функционалните им свойства и да инициират проатерогенен и провъзпалителен фенотип (Alique et al., 2015). Все повече в клиничната практика навлиза определянето на плазмените нива на oxLDL, тъй като е установено, че те корелират със стабилността на атеросклеротичната плака (Nishi et al., 2002) и имат силно прогностична стойност относно сърдечносъдовите (СС) инциденти (Meisinger et al., 2005).

Много по-малко изследвани са карбамилираните LDL (cLDL). Карбамилирането на LDL е ПТМ, засягаща белтъчната компомнента на LDL – аполипопротеин B. Карбамилирането протича в следствие на необратимото, неензимно взаимодействие на изоцианат (OCN^-) със свободни α-аминогрупи на аминокиселинни остатъци или ε-аминогрупи в лизин. Във втория случай се получава ε-карбамил-L-лизин, наричан също хомоцитрулин (Hcit). Изоцианатът е активната форма на цианат, който се получава при спонтанната дисоциация на урея във водни разтвори (Kraus LM & Kraus AP, 2001; Jaisson et al., 2018). Ето защо cLDL първоначално са наречени „уремични LDL“ и са изучавани основно в контекста на хронични бъбречни заболявания (ХБЗ), характеризиращи се с хронична уремия (Gonen et al., 1985). Предположението за етиопатогенетичната роля на cLDL в развитието на атеросклерозата в условия на уремия е изказано за първи път от Horkko и колектив. Те откриват, че изолираните от уремични пациенти LDL, както и химично карбамилираните LDL, имат забавен клирънс от кръвообращението спрямо немодифицираните LDL. Регистрирано е също намаление в свързването на cLDL с рецепторите за LDL (LDLR), а увеличение в поемането им от “scavenger” рецептори (SRs), пропорционално на степента на карбамилиране (Horkko et al., 1985).

Оттогава насам нарастват клиничните доказателства в подкрепа на хипотезата, че карбамилирането е липсващото звено между ХБЗ и между 10 и 30 пъти по-високия СС риск при пациентите, страдащи от ХБЗ. Като маркери на общата степен на карбамилиране се използват системните концентрации на карбамилиран албумин и белтъчно свързан Hcit. Проспективни проучвания върху пациенти в последен стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD) регистрират значимо по-високи плазмени нива на белтъчно свързан Hcit (Koeth et al., 2013) и карбамилиран албумин (Berg et al., 2013), корелиращи със смъртността от всякаква причина. Допълнителното определяне на Hcit заедно с традиционните СС рискови фактори води до 14% подобрение в предсказването на СС риск (Koeth et al., 2013). Взаимовръзката между карбамилирането и по-високия СС риск се реализира вероятно с централното участие на cLDL. Затова свидетелства изследване, обхващащо 96 пациенти с ХБЗ, при които установените значимо по-високи нива на cLDL се свързват с по-високата смърност в резултат на СС инциденти. Проспективно проучване на Speer и сътрудници определя съдържанието на Hcit в състава на cLDL като независим прогностичен фактор за смъртност от всякакъв тип причини при пациенти с ESRD. Ролята на cLDL в развитието на атеросклероза при пациенти с ESRD, провеждащи хемодиализа, но без изявено ССЗ, е доказана чрез ултразвуково измерване на дебелината на интима-медията (IMT) на общата каротидна артерия. Каротидната IMT е общоприет маркер за субклинична атеросклероза, както и за нейната прогресия. Пациентите със задебелена каротидна интима-медия имат статистически значимо по-високи нива на cLDL спрямо тези с нормална IMT дори и след корекция на традиционните СС рискови фактори. За разлика от cLDL, подобни разлики в нивата на oxLDL между двете групи не са наблюдавани (Basnakian et al., 2010). Друго интересно откритие е липсата на корелация между концентрациите на cLDL и урейния азот в кръвта (BUN), което насочва към съществуването на други източници на карбамилиране освен уреята in vivo.

Наистина, Apostolov и сътрудници демонстрират наличие на cLDL, не само при пациенти на хемодиализа, но и при здрави, неуремични контроли. Колективът дори определя cLDL като най-разпространената изоформа на LDL при здрави индивиди и изказва предположение за съществена роля на cLDL в развитието на атеросклерозата и сред общото население (Apostolov et al., 2005). Тези открития се обясняват с наскоро установения алтернативен механизъм за карбамилиране, опосредстван от миелопероксидазата (МПО) (Wang Z et al., 2007). МПО е хем-съдържащ ензим в гранулите на възпалителни клетки като неутрофили и моноцити, както и в определени тъканни макрофаги. Такива са макрофагите във възпалителните огнища и в атеросклеротичната плака. Миелопероксидазата проявява и по-висока активност в атеросклеротичните лезии, а серумните ѝ нива корелират с тези на маркери на възпалението. Повишени нива и активност на МПО се свързват както с острите, така и с хроничните изяви на ССЗ (Nicholls & Hazen, 2005). Така Wang и съавтори за първи път демонстрират значението на карбамилирането за развитието на ССЗ и без наличие на бъбречно увреждане и уремия. Колективът докладва, че плазмената концентрация на белтъчно свързан Hcit предсказват независимо бъдещия риск от коронарна болест на сърцето (КБС), миокарден инфаркт, инсулт и смърт (Wang Z et al., 2007). В атеросклеротичната плака тиоцинатът (SCN^-) при окисление от МПО и в присъствие на водороден пероксид (H_2O_2) генерира хипотиоцинат и цианат. Основният екзогенен източник на тиоцинати е цигаренят дим при тютюнопушене, а околната среда при индустриални атмосферни замърсявания и храната при метаболизиране на цианогликозиди и гликозинолати (тиогликозиди) имат второстепенно значение (Holzer et al., 2012). Следователно алтернативният механизъм за карбамилиране на белтъци представлява допълнителен патобиохимичен механизъм, свързващ атеросклерозата с общоизвестни СС рискови фактори като тютюнопушенето и хроничното възпаление.

Водеща роля във взаимовръзката между карбамилирането и по-високия СС риск играят cLDL, които участват във всички ключови събития в патогенезата на атеросклеротичния процес. В in vitro модел с ендотелни клетки от човешка коронарна артерия (HCAECs) Ok и колектив доказват участието на cLDL в увреждането на ендотела, което е първичното иницииращо събитие в атерогенезата (Ok et al., 2005). Последващо проучване на Apostolov и съавтори демонстрира, че cLDL и oxLDL проявяват сходни цитотоксични ефекти върху ендотела, породени от индукция на пролиферацията на ендотелните клетки (ECs) чрез сигнален път с екстрацелуларната сигнал-регулирана киназа 1/2 (ERK1 / 2) (Apostolov et al., 2007). Bose и сътрудници определят автофагията като нов потенциален механизъм за ендотелното увреждане и проатерогенните ефекти на cLDL (Bose et al., 2016). Отговорни за поправянето на ендотелното увреждане са ендотелните прогениторни клетки (EPCs). Установено е, че cLDL предизвикват увеличаване на нивата на окислителния стрес, нестабилност на ДНК и стареене на човешките EPCs, което възпрепятства репарационните механизми на ендотела и допълнително задълбочава увреждането му (Carracedo et al, 2011). Карбамилираните LDL водят и до пролиферация на съдовите гладкомускулни клетки (VSMCs), което обикновено се свързва с прогресия на атеросклерозата (Ok et al., 2005; Asci et al., 2008). Съвременни in vitro изследвания демонстрират повишена експресия на интерцелуларната адхезивна молекула-1 (ICAM-1) и съдовата адхезивна молекула-1 (VCAM-1) след третиране с cLDL както на ECs (Apostolov et al., 2007), така и на VSMCs (Aşci et al., 2008). В ECs преимуществено се експресира ICAM-1, докато в VSMCs – VCAM-1, но значимо увеличение се регистрира и при двете адхезивни молекули. Поради това може да се заключи, че кооперативно увеличената експресия на ICAM-1 и VCAM-1 и индуцирането на ендотелен провъзпалителен фенотип вероятно е уникален отговор на съдовата система спрямо въздействието с cLDL (Apostolov et al., 2007).

Общият атерогенен механизъм на различните класове модифицирани LDL е, че те не се разпознават от класическите LDL (Апо B/E) рецептори, а от SRs. В ECs това предизвиква бърза интернализация на модифицираните LDL, генериране на реактивни кислородни радикали (ROS) и инициране на провъзпалителна каскада, докато в

макрофагите – до натрупване на холестерол и тяхната трансформация в пенести клетки (Alique et al., 2015). Карбамилираните LDL не правят изключение от този общ принцип. Широк спектър от SRs се експресират на повърхността на ECs – лектин-подобен рецептор за окислени LDL-1 (LOX-1), CD36, scavenger рецептор A1 и scavenger рецептор на ECs-1 (SREC-1). Основните биологични и проатерогенни ефекти на cLDL се медиират главно от LOX-1 (Apostolov et al., 2009). Това се потвърждава от факта, че инхибиране на вече експресирани LOX-1 или на синтезата на LOX-1 чрез малки интерфериращи РНК (siRNA) предпазва ECs от cLDL-индуцираните цитотоксични ефекти, адхезията на моноцити и трансформацията им до макрофаги. Освен това самите cLDL стимулират ендотелната експресия на LOX-1 (Apostolov et al., 2009). В подкрепа на предположението, че именно LOX-1 изпълнява ключова роля в медиирането на неблагоприятните съдови ефекти на cLDL, е и друго проучване на Apostolov и сътрудници. Техният колектив открива, че LOX-1 стимулира апоптозата на ECs в отговор на cLDL чрез ендонуклеаза G-медиирано фрагментиране на ДНК по митоген-активирана протеин киназа (MAPK)-зависим път (Apostolov et al., 2011).

Карбамилираните LDL променят и отдалечените съдовопротективни свойства на ендотела. Свързването на cLDL към ендотелния LOX-1 увеличава продукцията на ROS чрез p38-MAPK-зависимо активиране на ендотелната никотинамид аденин динуклеотид фосфат (NADPH) оксидаза. Взаимодействието на cLDL с LOX-1 повлиява пряко фосфорилирането, а също индуцира и разпрягане на ендотелната азотен оксид (NO) синтаза чрез S-глутатионилиране. Сумарният резултат е намалена бионаличност на NO и нарушена вазодилатация (Speer et al., 2014). NO е основният регулатор на съдовия тонус и допринася в най-голяма степен за нормалната хомеостазата на СС система. Понижената бионаличност на NO е част от болестните характеристики на атеросклерозата и почти всички ССЗ като: КБС, СС недостатъчност, миокарден инфаркт, инсулт и други (Chen et al., 2018).

В допълнение LOX-1 може да претърпи ПТМ като бъде протеолитично разцепен, при което се освобождава разтворима форма (sLOX-1). Доказано е, че sLOX-1 е нов биомаркер за остър коронарен синдром (Hayashida et al., 2005) с по-голяма диагностична стойност в началните му фази, отколкото високочувствителния С-реактивен протеин и тропонин-Т, чиито нива доказват вече настъпило сърдечно увреждане (Navarra et al., 2010). Тези данни за основния рецептор за cLDL свидетелстват за участието на cLDL/LOX-1 оста в патогенезата на СС увреждания.

Заключение: Настоящият обзор подчертава значението на карбамилирането, и в частност на cLDL, като свързващо звено между уремията, възпалението и съдовите заболявания. Въпреки че са необходими допълнителни проучвания, участието на cLDL във всички ключови събития в патогенезата на атеросклеротичния процес ги превръща в потенциален маркер за сърдечносъдов риск и перспективна мишена на бъдещи антиатеросклеротични терапевтични стратегии.

Литература:

Alique M, Carlos Luna C, Carracedo J, et al. LDL biochemical modifications: a link between atherosclerosis and aging. Food Nutr Res 2015;59.

Apostolov EO, Basnakian AG, Yin X, et al. Modified LDLs induce proliferation-mediated death of human vascular endothelial cells through MAPK pathway. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007; 292(4):H1836-46.

Apostolov EO, Ray D, Alobuia WM et al. Endonuclease G mediates endothelial cell death induced by carbamylated LDL. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011; 300: H1997–H2004.

Apostolov EO, Shah SV, Ok E, et al. Quantification of carbamylated LDL in human sera by a new sandwich ELISA. Clin Chem 2005;51:719-728.

Apostolov EO, Shah SV, Ok E, et al., Carbamylated low-density lipoprotein induces monocyte adhesion to endothelial cells through intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:826.
Apostolov EO, Shah SV, Ray D, et al. Scavenger receptors of endothelial cells mediate the uptake and cellular proatherogenic effects of carbamylated LDL. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009;29:1622-1630.
Asci G, Basci A, Shah SV, et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces proliferation and increases adhesion molecule expression of human coronary artery smooth muscle cells. Nephrol 2008;13:480-486.
Basnakian AG, Shah SV, Ok E, et al. Carbamylated LDL. Adv Clin Chem 2010;51:25-52.
Berg AH, Drechsler C, Wenger J, et al. Carbamylation of Serum Albumin as a Risk Factor for Mortality in Patients with Kidney Failure. Sci Transl Med 2013; 6;5(175):175ra29.
Bose C, Shah SV, Karaduta OK, et al. Carbamylated low-density lipoprotein (cLDL)-mediated induction of autophagy and its role in endothelial cell injury. PLoS One 2016;11(12): e0165576.
Carracedo J, Merino A, Briceno C, et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces oxidative stress and accelerated senescence in human endothelial progenitor cells. FASEB J 2011;25:1314-1322.
Chen JY, Ye ZX, Wang XF, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. Biomed Pharmacother 2018;97:423-428.
Gonen B, Goldberg AP, Harter HR, et al. Abnormal cell-interactive properties of low-density lipoproteins isolated from patients with chronic renal failure, Metabolism. 1985;34(1):10-4.
Hayashida K, Kume N, Murase T. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis. Circulation 2005;112:812–818.
Holzer M, Zangge K, El-Gmamal D, et al. Myeloperoxidase-derived chlorinating species induce protein carbamylation through decomposition of thoicyanate and urea: novel pathways generating dysfunctional high-density lipoproteins. Antioxid Redox Signaling 2012;17:1043–1052.
Horkko S, Huttunen K, Kervinen K, et al. Decreased clearance of uraemic and mildly carbamylated low-density lipoprotein, Eur J Clin Invest 1994;24:105.
Jaisson S,Pietrement C,Gillery P. Protein Carbamylation: Chemistry, Pathophysiological Involvement, and Biomarkers. Adv Clin Chem 2018;84:1-38.
Koeth RA, Kalantar-Zadeh K, Wang Z, et al. Protein carbamylation predicts mortality in ESRD. J Am Soc Nephrol 2013; 24:853–861.
Kraus LM, Kraus AP. Carbamoylation of amino acids and proteins in uremia. Kidney Int Suppl 2001;78:102-107.
Lahoz C, Mostaza JM. Atherosclerosis as a systemic disease. Rev Esp Cardiol 2007;60:184-95.
Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, et al. Plasma oxidized lowdensity lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. Circulation 2005;112:651–657.
Navarra T, Turco SD, Berti S, Basta G. The lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 and its soluble form: catdiovascular inplications. J Atheroscler Thromb 2010;17:317–31.
Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1102–1111.
Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1649–1654.
Ok E, Basnakian AG, Apostolov EO, et al. Carbamylated low density lipoprotein induces death of endothelial cells: a link to atherosclerosis in patients with kidney disease. Kidney Int 2005;68:173-178.
Speer T, Owala FO, Holy EW, et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces endothelial dysfunction. Eur Heart J 2014;35:3021-3032.
Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, et al. Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. Nat Med 2007;13:1176-1184.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ПРОМЯНА НА СПЕРМАТОЗОИДНИЯ ХРОМАТИНОВ ИНТЕГРИТЕТ ПРИ СУБ/ИНФЕРТИЛНИ МЪЖЕ, ЛЕКУВАНИ С ХРАНИТЕЛНА ДОБАВКА PAPA®

Стоил Томов[1*], Радослава Стоянова[2], Еленка Георгиева[2], Пепа Атанасова[1], Иван Дечев[1]
[1] Медицински Университет, Пловдив
[2] ПУ „П. Хилендарски“, Пловдив

ALTERATIONS OF SPERM CHROMATIN INTEGRITY IN SUB/INFERTILE MEN TREATED WITH NUTRITIONAL SUPPLEMENT PAPA®

Stoil Tomov[1*], Radoslava Stoyanova[2], Elenka Georgieva[2], Pepa Atanassova[1], Ivan Dechev[1],
[1] Medical University, Plovdiv, [2]University of Plovdiv

Abstract: In recent years, dietary supplements have been used to treat male sub/infertility, which could improve the spermatogenesis and morphophysiological status of the sperm cells. Common causes of the male sub/infertility include anomalies in the spermatozoa chromatin. The present study aims to determine the effects of PAPA nutritional supplement on sperm chromatin integrity using toluidine blue test. A group of men (n = 68) with reproductive problems and a pronounced sub/infertility was studied, after a written agreement and a completed questionnaire, required by the current Bulgarian legislation. A test group of men (n = 58) with abnormalities in the semen analysis and diagnosis, took the food supplement for three months. Another group (n = 10) with normozoospermia did not take a dietary supplement and served as a control, respectively. The patients from the test group were divided into groups according to their age; unhealthy working environment (I-IV); harmful habits (smoking I-III) and diagnosis. The results showed an improvement in the values of the chromatin integrity that ranged in the test groups. The total percentage change after the treatment was 9.58%. Essential to the effectiveness of the applied treatment with the nutritional supplement were the additional exogenous factors such as unhealthy work environment and habits.

Key words: male sub/infertility, chromatin integrity, toluidine blue test,nutritional supplement

Въведение

Често причините за мъжката суб/инфертилност се търсят в скрити аномалии, които са ниво сперматозоиден хроматин. Един от косвените методи за оценка и измерване състоянието на хроматинова структура е на базаоцветяване с Толуидиново синьо (Толуидин блу) (ТВ) (Bianchi, 1996;Iranpour, 2000).Това багрило проявява висока способност за инкорпориране в увредена хроматинова структура. Методътдоказва структурни изменения в ДНК структурата и нарушения в пакетирането на ядрения материал. Метахромното му оцветяване се свързва с намален сперматозоиден интегритет и намалена фертилна

способност при мъжете (Tsarev, 2009;Kim, 2013).Приложението на ТВ може да подпомогне диагностицирането на мъжкия инфертилитет и определяне методите за лечение.

Впоследните години си прилагат хранителни добавки, като един от методите за лечение, които подобряват сперматогенезата и морфофизиологичното състояние на сперматозоидите. На база положителен ефект от лечение, чрез пероралноприемане на отделни антиоксиданти, микроелементи и витамини (Zini, 2009; Liu, 2009;Ross,2010 Alahmar, 2018) се предлагат все повече хранителни добавки с различен състав и количество. Една от тях е хранителна добавка PAPA, за чието конкретно действие все още се знае малко. Целта в настоящото изследване е да се установи влиянието на хранителна добавка PAPA върху нивото на спермалния хроматинов интегритет, установен чрез тест с толуидин блу (толуидиново синьо) при суб/инфертилни мъже.

Материал и методи

Включени са общо 68 мъже, след писмено съгласие и попълнена анкетна карта според изискванията на настоящото законодателство. Пациенти сана УМБАЛ „Свети Георги", клиника по Урология и Обща медицина, както и на андрологичната лаборатория към Ин-витро център, УСБАЛАГ" Селена", Пловдив. Възрастта беше между 24 до 51 години, От тях 58 формираха опитната група, които приемаха хранителната добавка след установен суб/инфертелитет, доказан отпредварително проведения спермален анализ с използването на CASA (Computer aassisted sperm analyser, Microoptic).Диагнозите бяха asthenoteratozoospermia (AT), oligoasthenoteratozoospermia (OAT),asthenoteratozoospermia с Hypovolemia (ATH). Oligoasthenoteratozoospermiac Hypovolemia(OATH). Останалите 10 пациента формираха контролната група мъже на възраст 29±4, с установена нормозооспермия и без прием на хранителната добавка. В опитната група се изключваха мъже с доказани варикоцеле, урогенитални инфекции, азооспермия и аспермия.

Хранителна добавка PAPA®**.** Предоставена от Vital concept Ltd, София, България Мъжете от опитната група проведоха тримесечен курс на лечение, по време на който не приемаха други хранителни добавки и медикаменти. Дневната доза беше 2 капсули, които съдържат: L-карнитин (469 mg), L-аргинин (280mg), Коензим Q10 (16,0 mg)(CoQ10), Витамин Е (112,8 mg), Витамин В9 (фолиевакиселина)(800 µg) Глутатионредуктаза (80 mg), Селен (26,4 µg), Таурин (20 mg), Фруктоза (50mg).

Тест с Толуидин блу (Толуидиново синьо):

Оцветяването с ТБе проведено по протокол по Kimet al., (2013).Изсушените на въздух намазки се фиксират в 96% етанол-ацетон (1:1) при 4°C за 1 час. Изсушават се на въздух и хидролизират в 0.1 N HCI при 4°C за 5 минути. Намазките се промиват 3 пъти в дест. H_2O за 2 минути и се оцветяват с 0.05% ТБ (в 50% McIivaine цитрат фосфатен буфер, pH 3.5, Merck) за 5 мин. при стайна ^{o}t C. Препаратите се промиват с дест. H_2O.

Под светлинен микроскоп на обектив x 1000 (под имерсия), се оценяват по 200 сперматозоиди в различни области от всяка намазка. За всеки пациент сперматозоидите се анализиратот пет намазки - общо по 1000 сперматозоида.Главите на сперматозоидите с нормална хроматинова структура са светлосини, а тези с анормална хроматинова структура са тъмно сини.Процентът на клетките с анормалнатахроматинова структура се изчислява като съотношението на броя на тъмносини сперматозоиди върху общия брой клетки(референтни стойности> 70% сперматозоиди с нормална хроматинова структура).

Статистическите анализи бяха извършени със статистически пакет за дескриптивна статистика (STATISTICA version 7.0 for Windows, StatSoft, 2004).Резултатите бяха изразени като средна стойност. Намерена беше и процентната промяна след лечението. Достоверни различия преди и след лечението са установени с Student's t-test, като $p<0.05$ се счита за статистически значима разлика.

Резултати

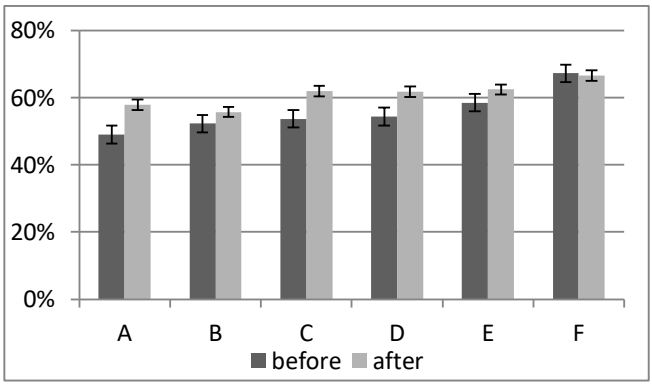
Пациентите от опитната група разделихме на групи в зависимост от :възраст;вредна работна среда (I-IV); вредни навици (тютюнопушене I-III) и диагноза. От Таблица 1. е показано процентното съотношение при отделните групи.

От резултатитеза хроматинов интегритет от теста с ТВ установихме, че средноаритметичните стойности от преди и след прилагането на хранителната добавка показват общо положителен ефект. Установено е общатапроцентната промяна след лечението еот 9.58%.

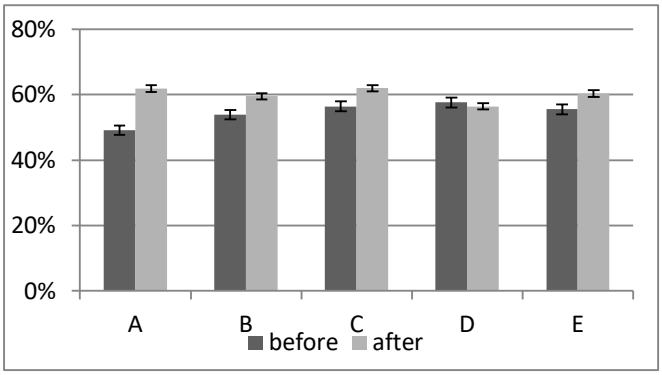
При анализиране на резултатите по групи при тази по възраст се установи, ченай-значително се повлияват пациентите от група С (31-35 г.) и от група D (36-40 г.)с достоверни различия при $p<0.05$(Фиг.1). При групата с вредна работна среда има достоверни различия при група С (бои, лакове, масла, изпарения, пластмаси, запрашеност), а също и при група Е (без вредности) при $p<0.05$. В група А има подобряване на състоянието с 12% (Фиг. 2), но броя на пациентите от тази група не беше голям. При групата с вредни навици достоверни различия се доказват при група А (непушачи) и група С (пушат една кутия на ден) при $p<0.05$. Ефектът е най-голям при непушачите-14% подобрение след лечение(Фиг. 3).В зависимост от установената диагнозадостоверни различия се доказват при група В (ОАТ) при $p<0.05$ (Фиг. 4).Най-добър ефект от лечението има при групите с Hypovolemia D – (ОАТН) с процент на промяна от 17.85%и група С– (АТН)– 14.97%.

Таблица 1. Процентно съотношение на пациентите от опитната група по групи - вредна среда; вредни навици и възраст.

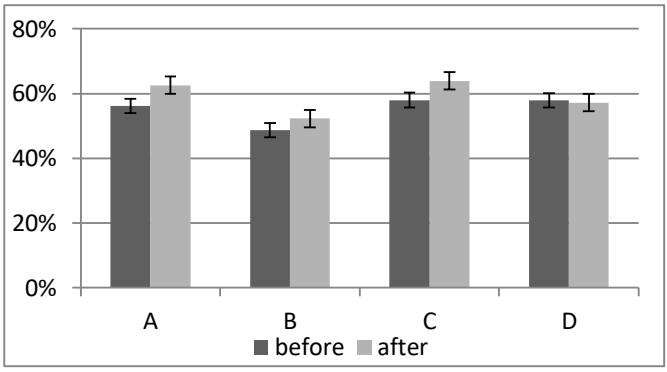
Група пациенти	%	Група пациенти	%
Вредна работна среда:		**Възраст:**	
I –Работа в изпарения, запрашеност, газ, масла, бой, лакове, пластмаси, метали	32.75	под 25	5.1817.25
II - Работа в седнало положение	8.62	25-30	34.49
III -Тежък физически труд	8.62	31-35	29.31
IV -Шофьор, при ниска и висока температура	22.41	36-40	10.34
Не посочват работа във вредна среда	27.59	41-50	3.43
		над 50	
Група с вредни навици:		**Група според диагноза:**	
I - Пуши ½ к. на ден	24.14	А – АТ	44.83
II- Пуши 1 к. на ден	29.31	В –ОАТ	29.31
III - Пуши 2 к. на ден	5.17	С –АТН	10.34
Не пушат	41.38	D – ОАТН	15.52



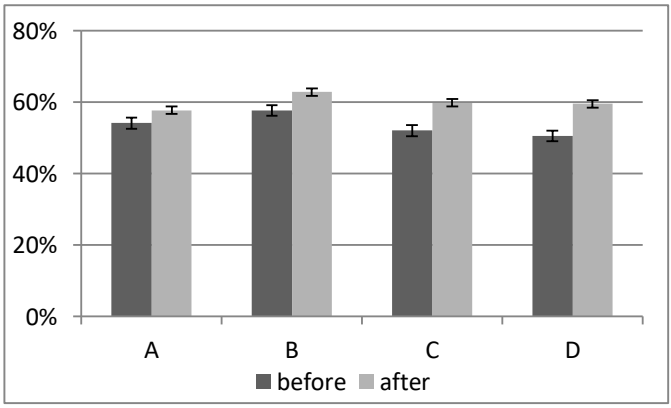
Фиг. 1. Резултати преди и след прием на хранителна добавка РАРА от групата пациенти по възраст: А – до 25 г.; В – 26-30 г.; С –31- 35 г.; D – 36-40 г.; Е – 41-50 г.; F – над 50 г.



Фиг. 2. Резултати преди и след прием на хранителна добавка PAPA от групата пациенти по вредна работна среда: A- работа седнал;
B - шофьори и температура;
C- бои, лакове, масла, изпарения, пластмаси, запрашеност
D - тежък физически труд;
E- не съобщава вредности.



Фиг. 3.Резултати от преди и след прием на хранителна добавка PAPA от групата пациенти по вредни навици:
A - непушачи;
B - половин кутия; C- една кутия;
D - над една кутия.



Фиг. 3. Резултати от преди и след прием на хранителна добавка PAPA от групите пациенти в зависимост от диагнозата:
A – AT;
B –OAT;
C –ATH;
D – OATH.

Дискусия

Прилагането на цитологични методи, един от който е тест с ТБ, се оказват много полезни за доказване на скрити аномалии в хроматиновата кондензация в сперматозоидите на суб/инфертилни мъже, тъй като едновременно са чувствителни, прости и евтини и не изискват специална техника, като поточната цитометрия. Кондензацията на хроматина (хроматиновия интегритет) представлява важен параметър при оценка на мъжкия фертилитет, напълно независим от конвенционалните спермални параметри (Kim, 2013).Съобщава се за ниско ниво на кондензация на хроматини по-лоша цялост на ДНК при мъже от двойки с рецидивиращи спонтанни аборти в сравнение с плодовити мъже без такава анамнеза(Talebi,2012). Тестът за ТБ може да бъде прилаган за клинична употреба като допълнителен тест за стандартен анализ на спермата за диагностициране на мъжкото безплодие(Tsarev, 2009).

Важен момент при доказан мъжки инфертилитет е използването на подходящ метод на лечение. Прилагането на перорални антиоксиданти, под формата на хранителни добавки е най-малко инвазивния метод за лечение на мъжки инфертилитет. Автори доказват подобряване качеството на сперматозоидите и честотата на бременността при употребата на перорални антиоксиданти (Ross, 2010).Все още не да достатъчни данните за влиянието на антиоксидантите върху състоянието на хроматиновия интегритет, както и връзката му с някои екзогенни фактори. Като използвахме свойствата на ТБ багрилото установихме вариране нивото на хроматиновия интегритет.Общо за всички пациенти от опитната група констатирахме статистическо значима разлика ($p<0.05$)в нивото на хроматиновия интегритет. След лечението,подобрениетоизразено в процентна промяна е 9.58%. Подобно наSilver,(2005), предполагаме, чеоксидативниястрес е вреден за функцията на сперматозоидите иважен фактор в етиологията на мъжкотобезплодие.Обикновено съществува равновесие между продуцирането на реактивни кислородни видове (ROS) и антиоксидантните активатори в мъжките репродуктивни органи. Проблемите с мъжката плодовитост се свързват соксидативния стрес, който предизвиква увеличаване на кислородните радикали (Gadallah, 2018).

По предложената защитна антиоксидантна система (Walczak-Jedrzejowskaet al., 2013)в прилаганата от насхранителна добавка PAPA ензимни фактори са каталаза и глутатион пероксидаза (GPX). неензимни фактори и съединения с ниско молекулно тегло са витаминE, Коензим Q10, L-карнитин,L-аргинин,а от микронутриентите – селен. В състава на хранителната добавка са включени още и витамин B9,таурини фруктоза. Предполагаме, че взаимодействието между съставките на хранителната добавка PAPAможе да осигури допълнителназащита срещу оксидативния стрес и да подобри състоянието на хроматиновия интегритет, което ние и установихме.Още повече, че съдържанието наглутатионпероксидаза, по мнението на Gadallah, (2018)намалява водородния пероксид и органичните пероксиди, включително фосфолипидите, като използваредуцираната форма на глутатион, като електронен донор (Galecka, 2008).Глутатионпероксидазата защитава спермалната ДНК от оксидативно увреждане, играейки роля в кондензацията на хроматина, както и в митохондриалната ДНК.Дефицитът на един от тях,в организма на мъжа, може да доведе до намаляване на общия плазмен антиоксидантен капацитет(Walczak-Jedrzejowska, 2013). Съобщава се за връзка между ОАТ и дефект на глутатионпероксидазата в човешките сперматозоиди (Diaconu, 2006).Селенътсъщо намалява оксидативния стрес,макар да не е уточнен точният механизъм, чрез който това се случва. Подобрява параметрите на сперматозоидите,като се предполага, че неговото действие е свързано с ензимните фактори и в частност с глутатионпероксидазата(Agarwal2011).L-карнитин има решаваща роля в енергийния метаболизъм и съзряването на сперматозоидите(Vicari,2001).Следователно концентрацията на карнитин в еякулата се счита за маркер на епидидимичната функция и някои проучвания показват намалена концентрация на L-карнитин в семенната течност на пациенти с епидидимит. Освен това се съобщава, че при използване на карнитин и CoQ10се понижава ДНК фрагментацията в сперматозоидите при прилагане на по-високите им

концентрации (Mutlag, 2017).Подобно намаление се констатира при приложение на витамин C (1 g) и витамин E (1 g) в продължение на 2 месеца (Greco, 2005).

Оказва се, че важна роля за ефекта от приемането на хранителната добавка върху нивото на хроматиновия интегритет имат някои екзогенни фактори, като вредна работна среда, вредни навици, както възрастта и диагнозата. При групирането на пациентите по възраст най-добър ефект и със значима разлика($p<0.05$)има групата между31-35 г.Предполагаме, че при по-младите пациенти, с по-ускорен метаболизъм, компенсаторните механизми от приетите антиоксиданти се включват по-бързо, поради което и при тях лечението е по-ефективно.Ние установяваме положителен ефект, който варираше при всички групи с вредна работна среда. Най-добър ефект от лечението и със значима разлика($p<0.05$) е групата пациенти с вредна работна среда - бои, лакове, масла, изпарения, пластмаси, запрашеност,Прави впечатление, че при всички останали групи има потенциална възможност по време на работа (в седнало състояние, шофьор и висока и ниска температура и тежък физически труд) да се повиши телесната температура. Предполагаме това се отразява негативно и забавя действието от прилаганата хранителната добавка и ефекта от лечението при тях е по-малък. Това обяснява и по-високите статистически значими стойности на хроматиновия интегритет при групата пациенти без вредна работа. При групата пациенти - не пушачи,също се установява по-високи статистически значими разлики и има по-добър ефект от лечението в сравнение с ефекта при пушачите, което предполагаме е поради липсващият токсичен ефект от тютюнопушенето. Що се отнася до групата пациенти според диагнозата, установеното статистически значимо подобрение ($p<0.05$) на хроматиновия интегритет при пациентите с ОАТ, както и при ОАТН и АТН предполагаме е резултат от комплексното действие на съставките на хранителната добавка PAPA. Считаме, че действието и е свързано с намаляване на свободните кислородни радикали и намаляване на оксидативния стрес.Важно значение за промяна в нивото на хроматиновия интегритет има влиянието и на допълнителни фактори, като вредна работна среда и вредни навици. Това може да обясни по-високата статистически значима разлика ($p<0.05$) при групите непушачи и без вредна работна среда. Тестът за ТБ може да бъде предложен като допълнителен тест за стандартен анализ на спермата при диагностициране на мъжкото безплодие.

Заключение:Действието на хранителна добавка PAPA след 3 месеца прием доведе до подобрение в стойностите за хроматиновия интегритет с процентна промяна след лечението от 9.58%. Значение за ефективността на лечението имат и допълнителни екзогенни фактори, като работна среда и вредни навици.

Благодарности:Това проучване е финансирано от изследователски проект NO / DP - SPD-06 / 20.03.2017, Медицински университет - Пловдив, България.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Agarwal A, Sekhon LH Oxidative stress and antioxidants for idiopathic oligo-astheno-terato-spermia: is it justified. Indian J Urol, 2011; 27(1): 74-85.
2. Alahmar, Ahmed T. The effects of oral antioxidants on the semen of menwith idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. Clin Exp Reprod Med, 2018;45(2):57-66.
3. Bianchi PG, Manicardi GC, Urner F, Campana A, Sakkas D. Chromatin packaging and morphology in ejaculated human spermatozoa: evidence of hidden anomalies in normal spermatozoa. Mol Hum Repord,1996; 2(3):139–44.
4. Diaconu M, Tangat Y, Böhm D. Failure of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase expression in oligoasthenozoospermia and mutations in the PHGPx gene. Andrologia,2006; 38(4): 152-157.
5. Galecka E, Jacewicz R, Mrowicka M, Florkowski A, Galecki P. Antioxidative enzymes-structure, properties, functions. Polski Merkuriusz Lekarski,2008; 25(147): 266-268.
6. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, et al. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. J Androl, 2005; 26(3):349-353.

7. Iranpour FG, Nasr-Esfahani MH, Valojerdi MR, al-Taraihi TM. Chromomycin A3 staining as a useful tool for evaluation of male fertility. J Assist Reprod Genet,2000;17(1):60–6.
8. Khaled Gadallah, Role of Antioxidants in the Treatment of Male Infertility.Surg Med Open Acc J, 2018:1-10.
9. Kim HS, Kang MJ, Kim SA, Oh SK, Kim H, Ku SY, Kim SH, Moon SY, Choi YM. The utility of sperm DNA damage assay using toluidine blue and aniline blue staining in routine semen analysis. Clin Exp Reprod Med, 2013; 40(1):23-8.
10. Liu, D. Sie, B. Liu, M. Et al. Relationship between seminal plasma zinc concentration and spermatozoa-zona pellucida binding and the ZP-induced acrosome reaction in subfertile men. Asian J Androl, 2009; 11: 499-507.
11. Mutlag M. H. Al-Shammari, Jabbar H. Yenzeel& Muhammad-Baqir M-R Fakhrildin. Effect of L- Carnitine and COQ10 Addition to SMARTPro-Medium on HumanSpermConcentration,SpermMorphology and Chromatin Structureduring*In Vitro*Sperm Activation. IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS),2017;12(2) 51-55.
12. Ross C, A Morriss, M Khairy, Y Khalaf, P Braude, A Coomarasamy, T El-Toukhy, A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility.Reproductive BioMedicine Online, 2010; 20, 711-723.
13. Silver E.W., Eskrnazi B., Evenson D.P. Gladis Block, Susane Young, Andrew J. Wirobek, Effect of Antioxidant Intake on Sperm Chromatin Stabilityin Healthy Nonsmoking Men.Journal of Andrology, 2005; 26(4):550–556.
14. Talebi AR, Vahidi S, Aflatoonian A, Ghasemi N, Ghasemzadeh J,Firoozabadi RD, et al. Cytochemical evaluation of sperm chromatinand DNA integrity in couples with unexplained recurrent spontaneousabortions. Andrologia, 2012;44 (1):462-70.
15. TsarevI., M. Bungum, A. Giwercman, J. Erenpreis, T. Ebessen, E. Ernst and J. Erenpreiss,Evaluation of male fertility potential by Toluidine Blue test for sperm chromatin structure assessment.Hum Reprod, 2009, 24(7):1569-74.
16. Vicari E., Calogero A.E. (2001) Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostato-vesiculo-epididymitis. Hum Reprod 16(11): 2338-2342.
17. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczer. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. Cen Euro J Urol J,2013; 66(1): 60-67.
18. ZiniA., Gabriel M.S. and Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective.J Assist Reprod Genet, 2009; 26(8): 427–432.

*Corresponding author: stoiltomov57012@gmail.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ВЛИЯНИЕ НА МУЗИКАТА НА МОЦАРТ ВЪРХУ ФУНКЦИОНАЛНОТО СЪСТОЯНИЕ НА СЪРЦЕТО

Александър Треновски, Мария Атанасова, Палмена Ангелова, Даниел Иванов, Мартина Станчева, Елена Джамбазова
Медицински Факултет, Софийски Университет "Св . Климент Охридски"

THE IMPACT OF MOZART'S MUSIC ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE HEART

Aleksander Trenovski, Maria Atanasova, Palmena Angelova, Daniel Ivanoff, Martina Stancheva, Elena Dzhambazova
Medical Faculty, Sofia University "St. Kliment Ohridski"

Abstract: The heart rate variability (HRV) test reflects the cyclic changes in the heart rate and acts as a marker for the sympathetic and parasympathetic influences on cardiac sinus node. It was accepted that the higher HRV is a mark of a better functional state, while the lower HRV is associated with increased risk of morbidity and mortality. The aim of our study was to identify the impact of Mozart's music on autonomic nervous system activity. Electrocardiograms were recorded and time and frequency HRV domain parameters were evaluated in 17 healthy male and female volunteers. Our data showed that high frequency components that correspond to parasympathetic activity were increased after music session. These results suggest that Mozart`s music has the protective effect on human heart and promotes physical health through neurophysiological mechanisms.
Key words: Mozart's music, heart rate variability, human's health

Introduction

In the scientific literature, there are a growing number of studies demonstrating positive physiological changes in human blood pressure, heart rate and respiratory rate caused by music. This is indicative of the fact that repetitive exposure to auditory stimulation may modulate or trigger autonomic responses (Makoto, 2006). Factors that can affect the tone of autonomic nervous system (ANS) could be noise, mental stress, temperature, vibration, smoking, and exercise (Hayashi et al, 1992; Kobayashi et al., 2005; Yamamoto et al., 2007; Björ et al., 2007; Lambert and Lambert, 2011; Sim et al., 2015).

Current studies on relaxing music have determined a close relationship between music and health procedures, that could be used in every area of healthcare, and is a treatment method that is painless, reliable, cheap and without side effects (Gutgsell et al., 2013; Tan et al., 2015). A study has shown that relaxing music affects blood pressure and heart rate in cancer patients and coronary heart patients (Knight and Rickard, 2001; Bradt et al., 2012). To measure the impact of music on the ANS, various surveys have been conducted, including test to assess heart rate variability (HRV). HRV refers to cyclic changes in the heart rate and acts as a non-invasive electrocardiographic marker, reflecting the activities of the sympathetic and vagal components of the ANS on the cardiac sinus node (Sztajzel, 2004). It was accepted that the higher HRV is a mark of a better functional state, while the lower HRV is associated with increased risk of morbidity and

mortality (Dekker et al., 2000). In 1996, the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology organized a task force team of experts in their respective fields to standardize the terminology and measurement methods and define physiological and pathological inter-relationships in order to establish appropriate standards for HRV (Malik, 1996; Sim et al., 2015).

The aim of our study was to identify the impact of Mozart's music on ANS activity on the heart using HRV test.

Materials and methods

The present study was an experimental study conducted during 2017-2018. The study was approved by Institutional Ethics Committee. A written, informed consent was obtained from all the participants.

Participants: The study population comprised of students of Sofia University, Bulgaria. A total of 17 healthy male and female volunteers (12 male and 5 female), between the ages of 19 and 24 years, participated in the study.

Procedure: HRV was measured in a quiet room with participants lied on a couch and electrodes attached to their wrists and ankles. A basal examination was comprised of HRV recording at rest for three minutes with no music. Then, the participants were listening to classical music (Mozart – Violin concerto N 3) for a total of 10 minutes. An ECG recording was performed during the second half (5 minutes) of the music session and 3 minutes after it had ended for 5 minutes in silence.

Recording of Heart Rate Variability: HRV was recorded according to the recommendations of the Task force on HRV. Time and frequency domain parameters were evaluated: **High frequency fluctuations (HF)** (0.15 – 0.40Hz) - Rapid fluctuations in HR which reflect parasympathetic control only. **Low frequency fluctuations (LF) (0.04 – 0.15Hz)** - when expressed in normalized units, is a quantitative marker for sympathetic modulations. Some studies view LF as reflecting both sympathetic and vagal activity (Malik et al., 1996). **RRNN** - mean RR normal-to-normal intervals; **PNN50** - the number of R-R intervals differed by > 50 ms from adjacent interval divided by the total number of all R-R intervals. The results were statistically assessed by Student's test. Values of $P \leq 0.05$ were considered to indicate statistical significance.

Results

The HRV components taken into account were LF, HF, PNN50 and RRNN. All these measurements (except LF) of short-term variation correlate to parasympathetic activity.

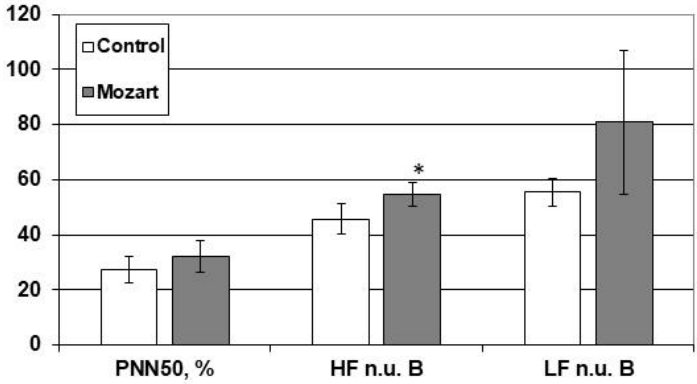


*Fig. 1. Effect of classical music on pNN50, Low and High Frequency components evaluated with HRV test. The values are expressed as means ± S.E.M. and the level of significance was set at *p<0.05.*

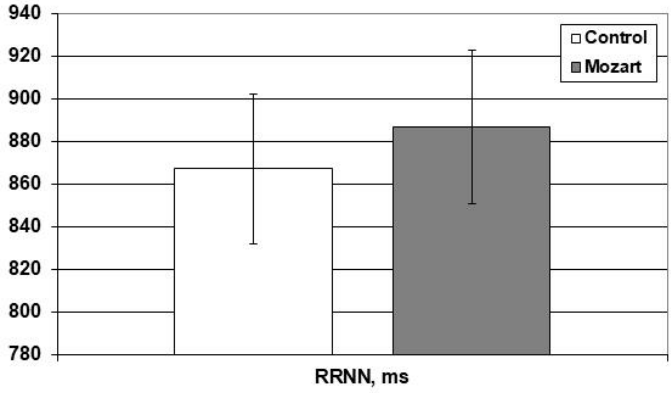


*Fig. 2. Effect of classical music on RRNN component evaluated with HRV test. The values are expressed as means ± S.E.M. and the level of significance was set at *p<0.05.*

LF and HF are measured in normalized units (n.u.). Our data showed that Low frequency and High frequency components were increased after listening to Mozart's music (fig. 1). However, only high frequency change was statistically significant ($P < 0.05$) compared to the control group.

The results were similar for the other assessed parameters. In comparison to control, listening to Mozart's music tends to increase HRV parameters such as RRNN and pNN50 (fig. 1 and fig. 2) but the results were statistically insignificant.

Discussion

Under normal conditions, the chronotropic state of the heart is entirely regulated by the sinoatrial node (SA), which is directly innervated by ANS. Although both vagal and sympathetic nerves exert opposite chronotropic action on the heart, these effects are not symmetrical. Vagal effects are almost immediate, compared to sympathetic, due to very short latency and high turnover rate of Ach, allowing the parasympathetic system to exert cardiac control on a beat-by-beat basis which is more precise. The characteristic delay and duration of the action of the two autonomic arms result in different potential effects on HRV. That is, the faster vagal effects have the potential to act across a wide range of frequencies, from a single beat to many beats, whereas the sympathetic system may not. HRV can be measured through time and frequency domain parameters. While time-domain is simple and global, frequency domain eliminates noise and allows for easy differentiation of the two primary rhythmic oscillations contained in HRV (Hayano et al., 1991). In our study changes in both time and frequency domain parameters occurred.

According to obtained results, the tendency of Mozart's music to increase the HF showed enhanced parasympathetic influence on cardiac sinus node. Furthermore, our data about time domain parameters such as RRNN, NN50 and pNN50 contribute to the reliability of our statements. Higher HRV (or greater variability between heart beats) means that the body has a strong ability to tolerate stress and leads to lower morbidity and mortality (Malik, 1996). It has been shown the benefit of classical music on patients hospitalized in intensive care medicine. Music therapy reduces stress and anxiety in patients of a coronary care unit (Hanser, 2014), enhances parasympathetic activities and decreases congestive heart failure by reducing plasma cytokine and catecholamine levels (Okada et al., 2009). Our study supports scientific literature data that the classical music has favorable effect over the cardiac autonomic profile. Music can be used to regulate mood and arousal in everyday life and to promote physical and mental health through neurophysiological mechanisms.

References

Björ B, L. Burström, M. Karlsson, T. Nilsson, U. Näslund, U. Wiklund, 2007. Acute effects on heart rate variability when exposed to hand transmitted vibration and noise. Int Arch Occup Environ Health, 81:193-9.

Bradt J, C. Dileo, L. Magill, A. Teague, 2016. Music interventions for improving psychological and physical outcomes in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev, 15(8):CD006911.

Dekker J., R. Crow, A. Folsom, P. Hannan, D. Liao, C. Swenne, E. Schouten, 2000. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC study. Circulation, 102: 1239-1244.

Gutgsell K., M. Schluchter, S. Margevicius, P. DeGolia, B. McLaughlin, M. Harris, J. Mecklenburg, C. Wiencek, 2013. Music therapy reduces pain in palliative care patients: a randomized controlled trial. J Pain Symptom Manage, 45(5):822-831.

Hanser SB, 2014. Music therapy in cardiac health care: current issues in research.Cardiol Rev, 22(1):37-42.

Hayano J, Y. Sakakibara, A. Yamada, 1991. Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. Am J Cardiol , 67:199-204.

Hayashi N, Y. Nakamura, I. Muraoka, 1992. Cardiac autonomic regulation after moderate and exhaustive exercises. Ann Physiol Anthropol, 11:333-338.

Knight W., N. Rickard, 2001. Relaxing music prevents stress-induced increases in subjective anxiety, systolic blood pressure, and heart rate in healthy males and females. J Music Ther, 38:254-272.

Kobayashi F, T. Watanabe, Y. Akamatsu, H. Furui, T. Tomita, R. Ohashi, J. Hayano, 2005. Acute effects of cigarette smoking on the heart rate variability of taxi drivers during work. Scand J Work Environ Health, 31:360-366.

Lambert E, G. Lambert, 2011. Stress and its role in sympathetic nervous system activation in hypertension and the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep, 13:244-248.

Makoto I., A. Kobayashi, C. Kawasaki, 2005. Heart rate variability with repetitive exposure to music. Biological Psychology, 70(1):61-66.

Malik M, 1996. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation, 93:1043-1065.

Okada K., A. Kurita, B. Takase, T. Otsuka, E. Kodani, Y. Kusama, H. Atarashi, K. Mizuno, 2009. Effects of music therapy on autonomic nervous system activity, incidence of heart failure events, and plasma cytokine and catecholamine levels in elderly patients with cerebrovascular disease and dementia. Int Heart J, 50:95–110.

Sim C., J. Sung, S. Cheon, J.M. Lee, J.W. Lee, J. Lee, 2015. The effects of different noise types on heart rate variability in men. Yonsei Med J, 56(1):235-243.

Sztajzel J, 2004. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss Med Wkly, 134:514-522.

Tan Y, S. Ozdemir, A. Temiz, F. Celik, 2015. The effect of relaxing music on heart rate and heart rate variability during ECG GATED-myocardial perfusion scintigraphy. Complement Ther Clin Pract, 21(2):137-140.

Yamamoto S, M. Iwamoto, M. Inoue, N. Harada, 2007. Evaluation of the effect of heat exposure on the autonomic nervous system by heart rate variability and urinary catecholamines. J Occup Health, 49:199-204.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

НЕОБХОДИМА ЛИ Е ДЕЗИНФЕКЦИЯТА В ЗЪБОТЕХНИЧЕСКАТА ЛАБОРАТОРИЯ?

В. Рангелова[1], М. Александрова[2], А. Кеворкян[1]
[1] Катедра „Епидемиология и Медицина на бедствените ситуации“, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет, Пловдив, България
[2] Медицински колеж, Медицински университет, Пловдив, България

THE NEED FOR DISINFECTION IN DENTAL LABORATORY

V. Rangelova[1], M. Aleksandrova[2], A. Kevorkyan[1]
[1] Department of Epidemiology and Disaster Medicine, Faculty of Public Health, Medical university, Plovdiv, Bulgaria
[2] Medical college, Medical university Plovdiv, Bulgaria

Abstract: The personnel working in dental laboratories is exposed daily to infectious pathogens. Dental technicians are particularly susceptible to cross infections from the impressions and prosthetics received from the dental offices.The best measure for control of infections is the method of disinfection.
Aim: To assess the knowledge,practices and attitudes of the dental technicians towards the disinfection in the dental laboratory.
Materials and methods: An anonymous questionnaire study about the application of routine measures for safety in the dental laboratory was conducted in the period February-April 2017.The questionnaire consists of 23 questions and was filled by 39 dental technicians from 7 districts in the country.For the present study information from 8 questions related to the process of disinfection was analysed.
Results: Only 66.67% from the respondents know upon received if the dental impressions have been disinfected beforehand.51.28 % of them obtain this information through a phone call, while 12.82% claim that there is an established protocol for disinfection between the dental office and the dental laboratory. 94.86 % of the respondents are aware of the risk for their health if the impressions are not disinfected upon received and 58.97% additionally disinfect the impressions. Cleaning and disinfection of laboratory surfaces are done by only 41.03% of the respondents while in regard to laboratory instruments the per cent is even lower-38.46%.
Conclusion: The present study outlines some problems in the communication between dentists and dental technicians and some gaps in their knowledge about disinfection.

Keywords:disinfection,dental laboratory,impression,infection control

Въведение:Контролът на инфекциите е от ключово значение в денталната практика, пряко свързано със здравето на пациенти и персонал. Има разработени ясно регламентирани мерки и правила за превенция и контрол в денталните кабинети, но много

често риска от трансмисия на патогени в зъботехническите лаборатории се подценява. Работещите в тях ежедневно са изложени на редица микроорганизми, намиращи се върху отпечатъците и други контаминирани обекти, които получават от дентистите. По литературни данни около 60% от протезите, транспортирани от денталните кабинети към зъботехническите лаборатории и обратно са натоварени с микроорганизми от устната кухина на пациентите(**Wakefield, 1980**). Денталните отпечатъци обичайно са контаминирани с кръв или слюнка от пациентите, които при отсъствие на дезинфекция, ще попаднат върху гипсовите отливки. Допълнителен риск съществува при обработката на последните, по време на която микроорганизмите могат да се разпространят и по повърхностите в зъботехническата лаборатория.(**Leung, 1983**) Всичко това определя изключително важното място на дезинфекцията в контрола на инфекциите.

Не по-малко значима е и ефективната комуникация и координация между специалистите, работещи в денталния кабинет и зъботехническата лаборатория, свързано с разработването и прилагането в ежедневната дейност на протокол по отношение на дезинфекцията на денталните отпечатъци. В тази връзка е важно зъботехниците да имат базови познания за механизмите на предаване, особено по отношение на кръвнопреносими патогени като HBV, HCV, HIV.Те трябва да бъдат обучение да се предпазват и да ограничават трансмисията на инфекциозни агенти във външната среда.

Липсата на достатъчно проучвания за практиките на дезинфекция и свързаните с това нагласи и познания на работещи в зъботехническите лаборатории, обуславя провеждането на настоящото проучване.

Материали и методи: В периода февруари-април 2017 г. е проведено анонимно анкетно проучване относно приложението на рутинни мерки за безопасност при работа в зъботехническа лаборатория. Анкетата се състои от 23 въпроса, като е анализирана информацията от 8 от тях, свързана с практиките на дезинфекция. Участници в проучването са 39 зъботехници от 6 области в страната-Пловдив, Благоевград, Смолян, Хасково, Враца и Монтана. Приложени са рутинни статистически методи за обработка на данните.

Резултати и дискусия: Само 66.67% (95% CI 49.8%-80.9%) от зъботехниците, взели участие в анкетата знаят, че отпечатъците, които пристигат в лабораторията са дезинфекцирани от денталния лекар (**табл. 1)**. При голямо по обхват проучване, проведено в САЩ сред 400 зъботехнически лаборатории, отговорилите положително на този въпрос са 44% (**Kugel, 2000**) и само 30% при проучване в Обединеното кралство (**Jagger, 1995**), което е показателно, че този проблем съществува и в страни с развита дентална медицина.

Всички анкетирани (100%) осъзнават, че е необходимо отпечатъците да бъдат дезинфекцирани преди да достигнат до зъботехническата лаборатория, а 94.86% (95% CI 82.7% - 99.4%) приемат, че има риск за тяхното здраве, ако това не е осъществено (**табл.1**).Тези резултати са в съответствие с установеното при други проучвания.(**Campahna,2004**)

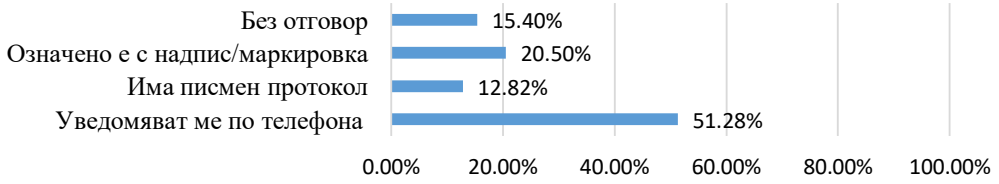
В последните години се обръща все по-голямо внимание на кръвнопреносимите вирусни инфекции (хепатит В, хепатит С и ХИВ/СПИН), като риска за предаване от пациент към дентален лекар или зъботехник е по-голям, отколкото от дентист към пациент или от пациент на пациент. Изхождайки от презумцията, че всеки пациент е потенциално заразен, протоколите за контрол на инфекциите трябва да бъдат спазвани, както от дентистите, така и от зъботехниците.Това са и някои от вероятните причини, поради които 58.97% (95% CI 42.1% - 74.4%) от анкетираните (**табл.1)** дезинфекцират денталните отпечатъци независимо от денталният лекар, което се съобщава и от други автори.(**Sedky, 2014**)

Табл.1 Дезинфекция на денталните отпечатъците преди/след получаване в зъботехническата лаборатория

	Отговор	Брой,n	%
Знаете ли дали отпечатъците пристигат дезинфекцирани?	Да	26	66.67
	Не	4	10.25
	Не знам	9	23.08
Смятате ли,че е необходимо отпечатъците да бъдат дезинфекцирани преди да стигнат до вас?	Да	39	100
	Не		
	Не знам		
Смятате ли,че ако отпечатъците не са дезинфекцирани има риск за вашето здраве?	Да	37	94.86
	Не	1	2.57
	Не знам	1	2.57
Независимо дали денталният лекар е дезинфекцирал или не отпечатъка,вие дезинфекцирате ли го също?	Да	23	58.97
	Не	16	41.03

Много важна част от контрола на инфекциите е комуникацията и координацията между дентистите и зъботехниците. Запитани как разбират дали отпечатъците, които пристигат в зъботехническата лаборатория са дезинфекцирани, 51.28% (95% CI 34.8% - 67.6%) от анкетираните съобщават, че получават тази информация по телефона, 20.50% (95% CI 9.3% - 36.5%) посредством надпис/маркировка и едва 12.82% (95% CI 4.3% - 27.4%) отбелязват, че има писмен протокол между тях, който регламентира правилата за дезинфекция (**фиг.1**). Проучване от Саудитска Арабия(**Sedky,2014)** показва, че в 28.57% от случаите необходимата информация е отразена чрез съответна маркировка, в 64.29 % има установен протокол и само в 7.14% информацията се получава по телефона. И трите начина за координация на действията по отношение на дезинфекцията са допустими, но изграждането на протокол и регламентирането на отговорностите на дентистите и зъботехниците би спомогнало за по-добрият контрол на инфекциите.

фиг. 1 Как разбирате дали отпечатъците,които пристигат са дезинфекцирани?



Освен денталните отпечатъци, които могат да послужат като фактор за предаване на микроорганизми в зъботехническите лаборатории, повърхностите и инструментите, които се използват за обработка на отпечатъците допълнително могат да увеличат риска от кръстосано предаване на микроорганизми. По-малко от половината анкетирани- само 41.03% (95% CI 25.6% - 57.9%) почистват и дезинфекцират лабораторните повърхности след приключване на работа, а по отношение на ръчните инструменти този процент е дори по-нисък - 38.45% (95% CI 23.4% - 55.4%) ($p>0.05$) (**табл. 2**). В това отношение настоящото проучване разкрива сериозни пропуски, което подчертава необходимостта от повишаване на знанията на зъботехниците за механизмите на предаване на инфекциозни агенти и методите за контрол на инфекциите.

Табл. 2 Практики на обработка на лабораторни повърхности и ръчни лабораторни инструменти

	Отговор	Брой,n	%
Как обработвате лабораторните повърхности след приключване на работа?	Почистване	18	46.16
	Дезинфекция	5	12.81
	Почистване и дезинфекция	16	41.03
	Не ги обработвам		
Как обработвате ръчните лабораторни инструменти между отделните им употреби?	Почистване	18	46.16
	Дезинфекция	2	5.13
	Почистване и дезинфекция	15	38.45
	Не ги обработвам	4	10.26

Заключение: Резултатите от настоящото проучване показват, че зъботехниците са наясно с риска, който крие работата с дентални отпечатъци за тяхното здраве и това на пациентите. Въпреки това в повечето от анкетираните лаборатории няма строго изградени правила за инфекциозен контрол, като се откриват пропуски в провеждането на дезинфекцията.Това подчертава необходимостта от инициатива за повишаване на тяхната информираност.

Литература

1. Wakefield CW, Laboratory contamination of dental prostheses, *J Prosthet Dent*. 1980 Aug;44(2):143-6.
2. Leung RL, Schonfeld SE., Gypsum casts as a potential source of microbial cross-contamination, *J Prosthet Dent*. 1983 Feb;49(2):210-1.
3. Kugel G, Perry RD, Ferrari M, Lalicata P., Disinfection and communication practices: a survey of U.S. dental laboratories. *J Am Dent Assoc*. 2000 Jun;131(6):786-92.
4. Jagger DC, Huggett R, Harrison A., Cross-infection control in dental laboratories, *Br Dent J.* 1995 Aug 5;179(3):93-6.
5. Sedky NA, Evaluation of practice of cross infection control for dental impressions among laboratory technicians and prosthodontists in KSA, *Int. J Inect Control*,2014,10(3).
6. Campanha NH, Pavarina AC,Vergani CE et al, Cross-Infection Control Policy Adopted by Dental Technicians*, Revista de Odontologia da UNESP*. 2004; 33 (4): 195-201.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

СЪДОВО-НЕРВНИ ТРАНСПОЗИЦИИ ОКОЛО M. PIRIFORMIS

Нина Йотова, Стоян Новаков, Иван Катерински
Катедра Анатомия, хистология и ембриология, Медицински факултет, Медицински Университет – Пловдив

NEUROVASCULAR TRANSPOSITIONS AROUND PIRIFORMIS MUSCLE

Nina Yotova, Stoyan Novakov, Ivan Katerinski
Department of anatomy, histology and embryology, Medical faculty, Medical University – Plovdiv

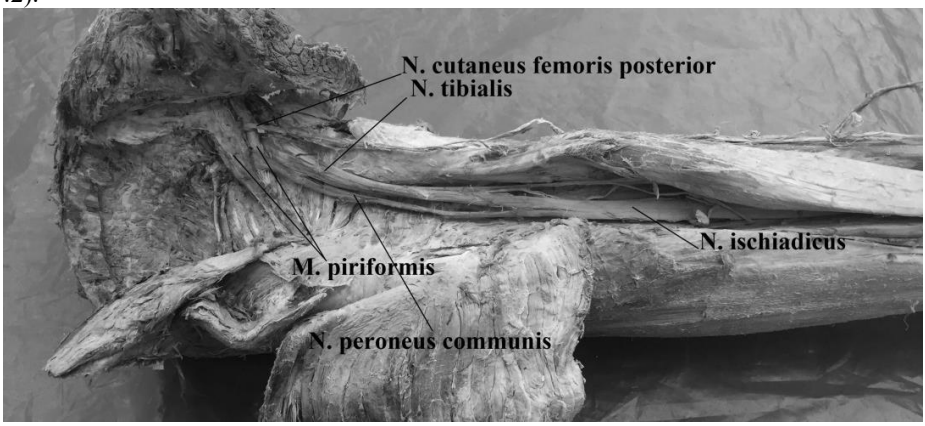
Abstract
The gluteal region is an important anatomical and clinical area. It contains muscles and neurovascular bundles which are of great significance for the morphology and clinical practice. In our study we present rare variations in this region which were found in the Anatomy department for a period of 18 years. Two variations of sciatic nerve and piriformis muscle and unusual anastomosis from superior gluteal artery replacing part of inferior gluteal artery are described. The incidence of split piriformis by sciatic nerve among the Bulgarian population is discussed as well as the clinical importance.
Keywords: human anatomy variations, piriformis syndrome, deep gluteal syndrome

Въведение
Детайлното анатомично познаване на regio glutea, особено на дълбоката и част е от важно значение за клиничната практика във връзка с местата, където е възможно заклещване на n.ischiadicus. Това определя и въвеждането на термина "дълбок глутеален синдром" вместо пириформис синдром (Martin, 2015). От морофологична гледна точка структурите, които могат да са определящи за това състояние са m. pirirformis (Filler, 2005), глутеалната мускулатура (Martin, 2011), мускулите от задната група на бедрото (Young, 2008), гемело-обтураторният комплекс (Cox, 2005), абнормни съдове (Labropoulos, 2009) и пространство-заемащи лезии (Beauchesne, 1997). Целта на настоящото проучване е да се изследват и регистрират възможни анатомични вариации в дълбоката глутеална област.
Материал и методи
В продължение на 18 годишен период в катедрата по Анатомия, хистология и ембриология в Пловдив бяха изследвани 70 консервирани трупа, използвани за дисекция по време на учебния процес със студенти по медицина. Приложен бе класически метод за дисекция по топографски принцип, утвърден десетилетия в катедрата.
Резултати
За периода от авторите бяха установени 3 случая на вариации в дълбоката глутеална област.
Случай 1 – При дисециране на долен крайник в глутеалната област, след отрязване на m. gluteus maximus и почистване в дълбочина на елементите, минаващи през foramen ischiadicum majus се установи вариация на n. ischiadicus. Нервът е с високо разделяне на n. peroneus communis и n.tibialis. Последният от двата нерва излиза от таза през foramen infrapiriforme. Необичаен е ходът на n. peroneus communis, който се появява в глутеалната

област като преминава през m.piriformis и разцепва тялото му на две равни части. На бедрото двата нерва вървят паралелно един до друг и се раздалечават по естествения си начин над и във fossa poplitea (Novakov, 2008) (Фиг.1).

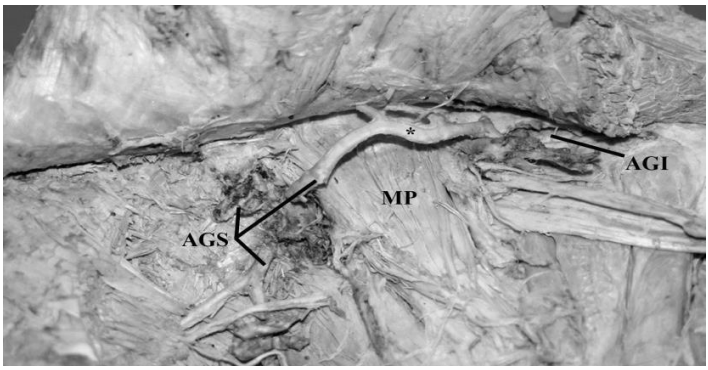
Фигура 1. Разцепен m. piriformis и високо раздвоен n. ischiadicus на десен долен крайник

Случай 2 – През 2017 г. бе установен нов случай на вариабилен седалищен нерв, преминаващ през m.piriformis. По време на дисекция по учебен план бе открит атипичен модел на съотношението между m.piriformis и n. ischiadicus както и n. cutaneus femoris posterior. За разлика от стандартната анатомия n. ischiadicus бе открит като два нерва, възникващи самостоятелно от plexus sacralis. N. peroneus communis преминава през m. piriformis, а n. tibialis излиза през foramen infrapiriforme. N. cutaneus femoris posterior излиза също през m. piriformis, а не през foramen infrapiriforme. След известен ход (147 мм) двата главни клона на n.ischiadicus се сливат в един нерв и отново се разделят по обичайния начин във fossa poplitea. Антропометричните данни за вариабилните структури са: 1. M. pirformis – ширината му при горния ръб на foramen ischiadicum е 25 мм; при мястото на излизане на кожния нерв е 24 мм. Горно-повърхностната му част (над кожния нерв) е 18 мм, а долно-дълбока част (под кожния нерв) е 11 мм. При мястото на преминаване на n. peroneus communis ширината му е съответно 14 мм и 11 мм последователно за двете части. Дължината на мускула, измерена от горния ръб на foramen ischiadicum majus е 83 мм. Разстоянието по тази права е 17 мм до кожния нерв и 28 мм до на n. peroneus communis (Фиг.2).



Фигура 2. Разцепен m. piriformis с нетипични n. peroneus communis и n. cutaneus femoris post. вляво

Случай 3 – След отрязване на m. gluteus maximus на ляв долен крайник от мъжки труп, процедура извършена като част от традиционна дисекция със студенти първи курс, се установи необичаен голям съд, свързващ двете aa. gluteae (Фиг.3).



Фигура 3. AGS – a. glutea sup.; AGI – a. glutea inf.; MP – m. piriformis; * - анастомоза

Обсъждане

Редица са факторите, които обуславят възможни клинични прояви от притискането на седалищния нерв в дълбоката глутеална област. Съдови или нервни транспозиции могат да са причина за симптоматиката в тази област. От морфологична гледна точка вариациите не са редки. Особено в модела на клоновете на a. iliaca interna и на съотношението на n. ischiadicus и m. piriformis. Последните са проучени през миналия век и представени в класификацията на Beaton и Anson, състояща се от 6 типа: Тип 1 – неразделен нерв под неразделен мускул; Тип 2 – разделяне на нерва през и под мускула; Тип 3 – разделен нерв над и под мускула; Тип 4 – неразделен нерв разцепва мускула; Тип 5 – разделен нерв над и през мускула и Тип 6 – неразделен нерв над мускула (Apaydin, 2016). В откритите от нас 2 случая вариацията е от тип 2 по горната класификация. Инсиденсът на този вариетет е 3 от 70 случая или 4,3%, което отговаря на големия диапазон представен в литературата от 2,5% до 20,8% (Apaydin, 2016). По–рядко е преминаването на n. cutaneus femoris posterior в m. piriformis, въпреки че нерва също може да е симптоматичен при притискане (Murinova, 2016). Високата съдова вариабилност се обяснява с ембрионалното развитие. Артериите на крайниците първоначално са представени от 4 до 5 последователни интерсегментни клонове на дорзалната аорта. Много рано латералният клон на 7 шийна и клончета на 5 лумбална интерсегментна артерия се увеличават значително и формират аксиалните артерии на горния и долния крайник. При последния артерията се разполага в дорзален аспект на бедрото като клон на a. iliaca interna. Тя придружава n. ischiadicus и завършва върху сплетение, от което се развиват пръстовите артерии. В по-късен етап се появява a.femoralis във вентрален аспект и свързвайки се с аксиалната артерия във fossa poplitea става основната артерия за долния крайник. Първоначалната аксиална артерия остава при възрастния индивид като a. glutea inferior и a. comitans nervi ischiadici (Hamilton, 1972). В нашият случай анастомозата, която идва от a. glutea superior покрива част от територията на по-малката по размери от нормалното a. glutea inferior. Някои автори съобщават пълната липса на a.glutea inferior (Surekha, 2012). Аномалиите най-вероятно се дължат на процесите на регресия и персистиране на ембрионалните съдове.

Заключение

Познаването на човешките анатомични вариации около m. piriformis както и тяхната честота са от значение за диагнозата и лечението на симптоматичните прояви като пириформис синдром и дълбок глутеален синдром.

Литература

Apaydin, N. Lumbosacral plexus. - In: Bergman's Comprehensive Encyclopedia of Human Anatomic Variation (Eds. R. Shane Tubbs, Mohammadali M. Shoja, Marios Loukas), Wiley-Blackwell, 2016, 1121-1122.

Beauchesne RP, Schutzer SF. Myositis ossificans of the piriformis muscle: an unusual cause of piriformis syndrome. J Bone Joint Surg Am 1997; 79: 906–10.

Cox JM, Bakkum BW. Possible generators of retrotrochanteric gluteal and thigh pain: the gemelli-obturator internus complex. J Manipulative Physiol Ther 2005; 28: 534–8.

Filler AG, Haynes J, Jordan SE, et al. Sciatica of nondisc origin and piriformis syndrome: diagnosis by magnetic resonance neurography and interventional magnetic resonance imaging with outcome study of resulting treatment. J Neurosurg Spine 2005; 2:99–115.

Hamilton W, Mossman H. Cardiovascular system. Human Embryology. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1972, 271-2.

Labropoulos N, Tassiopoulos AK, Gasparis AP, et al. Veins along the course of the sciatic nerve. J Vasc Surg 2009; 49: 690–6.

Martin HD, Reddy M, Gómez-Hoyos J. Deep gluteal syndrome. J Hip Preserv Surg. 2015 Jul;2(2):99-107.

Martin HD, Shears SA, Johnson JC, Smathers AM, Palmer IJ.The endoscopic treatment of sciatic nerve entrapment/deep gluteal syndrome. Arthroscopy 2011; 27: 172–81.

Murinova N, Krashin D, Trescot A.. Posterior Femoral Cutaneous Nerve Entrapment: Pelvic. Peripheral Nerve Entrapments: Clinical Diagnosis and Management. 2016, 683-690.

Novakov S, Yotova N, Fusova A, Muletarov S. Bipartite piriformis muscle by unusual course of sciatic nerve. Scientific research of the Union of Scientists in Bulgaria – Plovdiv, Vol.XI, 2008, 277-9. (Bg)

Surekha DS, Abhinitha P, Sapna M, Satheesha NB. Total replacement of inferior gluteal artery by a branch of superior gluteal artery. Int J Anat Var. 2012; 5: 85–86.

Young IJ, van Riet RP, Bell SN. Surgical release for proximal hamstring syndrome. Am J Sports Med 2008; 36: 2372–8.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

СПОНДИЛОАРТРОПАТИЯ-СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ ЗА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Иван Катерински, Стоян Новаков, Христо Славов
Студент по медицина, Катедра по Анатомия, хистология и ембриология, Клиника по пропедевтика на вътрешните болести Медицински факултет, Медицински университет-Пловдив

SPONDYLOARTHROPATHY-MODERN METHODS FOR DIAGNOSTIC AND TREATMENT

Ivan Katerinski, Stoyan Novakov, Hristo Slavov
Medical student, Department of Anatomy, histology and embryology, Department of propedeutic of internal diseases Medical faculty, Medical university-Plovdiv

Abstract

The case examines 71 year old patient, who was hospitalized due to pain and stiffness in the cervical and lumbosacral segments of the spinal cord as well as intense pain and stiffness in both hip joints. In this article we present some of the modern methods for diagnostic and treatment of spondyloarthropathy.

Key words:spondyloarthropathy,treatment,diagnostic

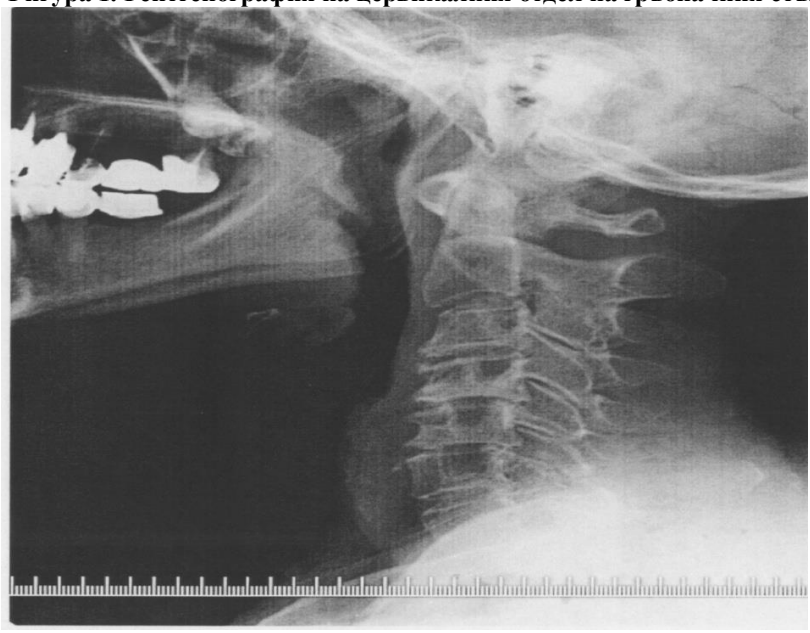
Голямата група на серонегативните спондилоартропатии обединява ревматични и други заболявания с различни генетични,клинични и рентгенови белези.Те коренно се различават от ревматоидния артрит по своята патогенеза, клинична изява,ставни и околоставни компликации,терапия и прогноза. Касае се за хронични възпалителни заболявания предимно на аксиалния скелет при наличие на генетично предразположение (асоциация с HLA-B27) и липса на ревматоиден фактор и анти-ССР („серонегативни‘‘).**(Herold,2018)** Тези заболявания са взаимносвързани,характеризиращи се с една или повече от следните черти: 1.Спондилит;2.Сакроилиит;3.Ентезит/ентезопатия (възпаление на местата на захващане на сухожилията);4.Асиметричен олигоартрит.**(Cooper,2007)** Към тази група заболявания се отнасят: Анкилозиращ спондилит (Болест на Бехтерев), Синдром на Райтер-Лерой (Реактивен артрит), Псориатичен артрит и Спондилоартропатия, асоциирана с чревно засягане. Анкилозиращият спондилит клинично се проявява като възпаление и осификация на ставите и връзките на гръбнака и сакроилиачните стави.Тазобедрените стави и рамената са периферните стави,които се засягат най-често. При много пациенти настъпва прогресивно сливане на апофизните стави,което не може да се предвиди или предотврати.Той засяга около 1-2% от населението. Съотношението на мъжете към жените възлиза на 3 към 1, налице е фамилна предразположеност. Симптомите са най-

разнообразни.Те зависят преди всичко от това какви структури са засегнати и включват болка и скованост ниско в гръбнака " low back pain", локална болка,скованост и радикуларна болка. Локалната болка изхожда от вертебралните лигаменти,ставните капсули и периоста. Причина за болката може да бъде и спазъмът на паравертебралната мускулатура. Радикуларната болка се явява при компресия на нервни коренчета поради дискова патология. Наличието на някои анатомо-физиологични различия ,както и на някои особености на дегенеративния процес в отделните части на гръбначния стълб налага симптоматиката на заболяването да бъде разделена на шийна,гръдна и лумбална спондилопатия.

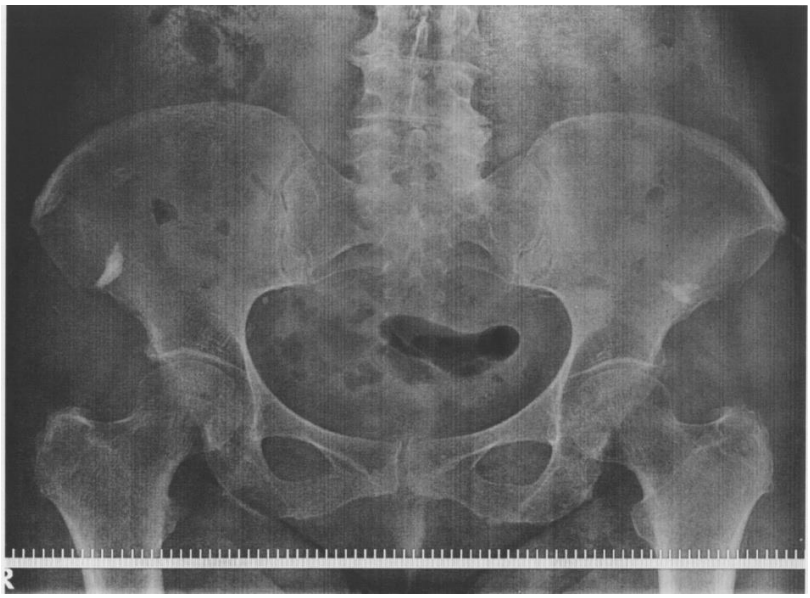
В разглеждания от нас случай се касае за 71 годишна пациентка ,А.П., хоспитализирана по повод оплаквания от болки и скованост в цервикален и лумбосакрален отдел на гръбначния стълб,както и засилила се болка и скованост в двете тазобедрени стави.Пациентката съобщава за честа поява на главоболие в областта на тилния дял на главата,засилващо се при легнало положение.
При обективното изследване се установява силна болка и скованост в цервикалния отдел на гръбначния стълб, болезнено ограничени движения-флексия, екстензия, латерофлексия, ротация наляво и надясно.Спазъм на параспиналната мускулатура в цервикален и по-леко в лумбосакрален отдел на гръбнака.Тазобедрени стави-болезнено ограничени движения-флексия,екстензия,абдукция и аддукция.Болка от механичен тип в двете коленни стави.

Образна диагностика-профилна рентгенография на цервикалния отдел на гръбначен стълб-изправена лордоза,остеопороза,остеофитни промени по предните и задни повърхности на телата,същите са със задебелени и неравни очертания.Стеснено междудисково пространство С4-5-6-7.Псевдолистеза С5-6.-Фигура 1
Рентгенография на таз-двустранен сакроилеит 2-3та степен по Килгрен Лауренс. На фона на цялостната остеопороза,задебелени с неравни очертания и остеофити по вездите ацетабуларни повърхности.Коксартроза 3-та степен по Килгрен Лауренс.-Фигура 2

Фигура 1. Рентгенография на цервикалния отдел на гръбначния стълб



Фигура 2.Рентгенография на таз



Диагноза:

1.Конвенционална рентгенография,контрастна артрография и рентгенография с натоварване
2.Компютърна аксиална томография-КАТ
3.Ядреномагнитен резонанс(ЯМР)
4.Артросонография
5.Сцинтиграфско изследване
6.Артроскопия
7.HLA-B27
8.Чернодробен растежен фактор**(Torres,2018)**
9.Ключови гени свързани с анкилозиращ спондилит-BIRC2,MAPILC3A и MAGED1**(Xu,2018)**

Методи на лечение:

Освен конвенционалните методи на медикаментозно лечение и физиотерапия в последните години навлизат нови хирургични методи като:

1.Артродеза чрез фацетална фиксация**(Goel,2018)**
2.Заместване на цервикални дискове по метода Брайън**(Li YY,2018)**
3.Перкутанна нуклеопластична коблация**(Chen,2018)**
4.Предна цервикална дискектомия и сливане**(Zhao,2018)**
5.Предна цервикална декомпресия **(Li SW,2018)**
6.Надлъжна in situ имобилизация**(Che YJ,2018)**

Имайки предвид тенденцията за повишаването на средната продължителност на живота в световен мащаб и в частност в Европа,не е учудващ факта,че честотата на спондилоартропатиите е сравнима с тази на сърдечно-съдовите заболяванията и е от порядъка на милиони нови случаи всяка година.

Референции

1.Daniel Cooper,Andrew Krainik,Sam Lubner,Hilary Reno-The Washington Manual of Medical Therapeutics, 32nd edition-2007
2.Gerd Herold-Internal medicine- Second English Edition - January 8, 2018
3. Che YJ,Li HT-Intervertebral disc degeneration induced by long-segment in situ immobilization:a macro,micro and nomoscale analysis- BMC Musculoskelet Disord. 2018 Aug 28;19(1):308
4. Chen GL,Feug TT-Clinical observation of percutaneous coblation nucleoplasty for the treatment of cervical spondylotic radiculopathy- Zhongguo Gu Shang. 2018 Aug 25;31(8):729-734
5.Goel A,Dharurkar P, Shah A , Gore S , Bakale N , Vajar- Facetal fixation-arthrodesis as treatment for cervical radiculopathy-World Neurosurg. 2018 Oct 10 pii: S1878-8750(18)32295-2
6. Li SW,Tau YL-Case control study on Mobi-C cervical artificial disk replacement and anterior cervical decompression MC+fusion for the treatment of cervical spondylosis- Zhongguo Gu Shang. 2018 Aug 25;31(8):723-728
7.Li YY,Jia YS-Effect of Bryan cervical disc replacement on cervical curvature and replacement segment in treating cervical spondylosis- Zhongguo Gu Shang. 2018 Aug25;31(8):751-756
8.Torres L, Klingberg E, Nurkkala M, Carlsten H ,Forsblad-d'Eliah-Hepatocyte growth factor is a potential biomarker for osteoproliferation and osteoporosis in ankylosing spondylitis- Osteoporos Int. 2018 Oct 10.
9. Xu ZY, Zhou C, Zhang KF, Zheng YP.- Identification of key genes in Ankylosing spondylitis.- Immunol Lett. 2018 Oct 12;204:60-66
10. Zhao CM, Chen Q, Zhang Y, Huang AB, Ding WY, Zhang W-
Anterior cervical discectomy and fusion versus hybrid surgery in multilevel cervical spondylotic myelopathy: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018 Aug

Адрес за връзка-**Иван Катерински,**email-ivan.katerinski@gmail.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ДИФЕРЕНЦИАЛНИ ЕФЕКТИ ВЪРХУ ИМПРИНТИРАНАТА ЕКСПРЕСИЯ НА H19 В МИШИ ЕМБРИОНИ И ПЛАЦЕНТИ СЛЕД ТРЕТИРАНЕ С ЕТАНОЛ ПО ВРЕМЕ НА ИМПЛАНТАЦИЯ

Теодора Тасева[1], Яна Койчева[1], Нели Олова[2]
[1]Институт по Физиология на Растенията и Генетика-БАН, София
[2]MRC HGU, IGMM, The University of Edinburgh, UK

DIFFERENTIAL EFFECTS ON MOUSE EMBRYONAL AND PLACENTAL IMPRINTED H19 EXPRESSION FOLLOWING ETHANOL EXPOSURE DURING IMPLANTATION

Teodora Taseva[1], Yana Koycheva[1], Nelly Olova[2]
[1]Institute of Plant Physiology and Genetics
[2]MRC HGU, IGMM, The University of Edinburgh, UK

Abstract
***H19* is an imprinted gene with transcriptional regulatory functions and a critical role in mammalian feto-placental development. The present study determines the long-term effect of ethanol exposure during implantation on embryonal and placental development and *H19* expression in the middle of gestation. Two doses of ethanol (2,9 and 5,8 g/kg) were applied at 3.5, 4.5, and 5.5 dpc on pregnant C57BL/6 mice. At 11.5 dpc, we observed embryonal and placental growth restriction and somite stage reduction after treatment with the 5,8 g/kg ethanol during all three days of implantation. Real-time PCR analysis demonstrated a significantly decreased expression of *H19* in embryos, after treatment with both doses of ethanol, during the three days of trials. Conversely, in alcohol-exposed placentas we found a significant increase in *H19* expression after treatment with the 5,8 g/kg and a non-significant trend for increase after 2,9 g/kg ethanol. In conclusion, our data reveal the same restricted growth phenotype from ethanol exposure on both the embryo and placenta, but differential effects on *H19* expression. This could suggest an ethanol-induced excessive restrictive effect from *H19* overexpression on placental growth, resulting in a restricted embryonal growth and development.**
Key words: embryo, ethanol, fetal alcohol spectrum disorder, *H19*, mouse, placenta

Introduction

Ethanol exposure during pregnancy can lead to a major group of physical and cognitive disabilities described collectively as fetal alcohol spectrum disorder (FASD). Intrauterine growth retardations are part of these disorders and common outcomes due to ethanol consumption during gestation. Embryonal and placental growth in mammals are to a large extent regulated by imprinted genes (Reik, 2001). *H19* is an imprinted maternally expressed gene encoding a set of non-coding RNAs, which post-transcriptionally regulate an imprinted genes network (Gabory, 2009). *H19* is involved in the uterine and early postnatal growth and development, and has a role in the negative regulation of cell proliferation and weight. Expression of *H19* is epigenetically regulated and depends on the proper establishment of DNA methylation marks. In mammals, genomic methylation patterns are reprogrammed during certain periods of the *in utero* embryonic

development. These critical periods, which include the preimplantation stage, are very sensitive to environmental exposures. Still, there is very limited knowledge regarding the mechanisms responsible for the teratogenic effect following alcohol exposure during implantation. In this study, we investigate *H19* expression in an aim to elucidate possible reasons for the changed developmental programming following alcohol exposure from the beginning of implantation to the end of preimplantation.

Materials and methods

Ethanol treatment and embryology. Two dosages of 0.015ml/g (2,9 g/kg) and 0.030ml/g (5,8 g/kg) of 25% ethanol were administered intraperitoneally at 3.5, 4.5, and 5.5 dpc to pregnant C57BL/6 mice. A non-treated group was used as a control. Embryos and placentas were removed from the uterus at 11.5 dpc, freed from their membranes and weighed on a Sartorius scale with 0.0001g legibility. All animal procedures were performed according to approved standards.

Analysis of *H19* mRNA expression. RNA was extracted with GenElute Mammalian Total RNA Miniprep Kit (Sigma) and cDNA prepared with Enhanced Avian HS-RT-PCR kit (Sigma). RT-PCR was performed on cDNAs using Maxima SYBR green qPCR master mix (2x) and PikoReal 96-real time PCR system (Thermo Scientific). *Hsp90ab1* and *Atp5b* were used for normalization of qPCR data as endogenous reference. The PCR cycling program and calculations of relative expression for *H19*, *Hsp90ab1* and *Atp5b* are described previously (Taseva, 2015).

Statistical analysis. Student's paired t-test (two-tailed) was used to determine significance between non-treated and ethanol treated groups. Quantitation of expression levels and statistical analysis of Real-Time PCR data were performed using the Relative Expression Software Tool (REST) (Pfaffl, 2002), p values above 0.05 were considered non-significant and are not shown.

Results

Characterization of ethanol-treated embryos and placentas.

Weight Data. The mean embryonal weight ± S.E.M at 11.5 dpc was 52,8 ± 2,71 mg. The average embryonal weights ± S.E.M for the 2,9 g/kg ethanol-treated groups at 3.5, 4.5 and 5.5 dpc were not significantly reduced, however, embryonal weight reduction was highly significant after administration of 5,8 g/kg ethanol during all days of treatment (34,14 ± 1,78 mg, 35,38 ± 2,11 mg, and 36,51 ± 3,9 mg for 3.5, 4.5 and 5.5 dpc, respectively) (Fig 1A).

For the non-treated control group, average placental weight ± S.E.M at 11.5 dpc was 36,23 mg ± 4,7 mg. The average placental weights ± S.E.M for both 2,9 g/kg and 5,8 g/kg doses of ethanol treatment were significant through all days of treatment (Fig 1B). The mean placental weight for 2,9 g/kg of ethanol was 25,11 ± 1,7 mg, 24,7 ± 1,9 mg and 26,32 ± 1,2 mg at 3.5, 4.5 and 5.5 dpc; and 23,0 ± 1,6 mg, 23,2 ± 0,9 mg and 24,05 ± 1,0 mg for the 5,8 g/kg of ethanol treatment at 3.5, 4.5 and 5.5 dpc. The placental diameter and thickness were also reduced (data not shown).

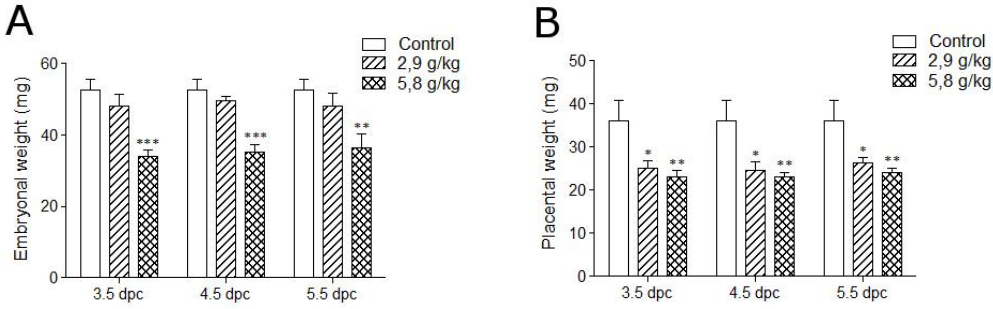


Fig 1. Effect of 2,9 g/kg and 5,8 g/kg of ethanol on embryonal (A) and placental (B) weights after administration at 3.5, 4.5, and 5.5 dpc. Changes in weights were assessed at 11.5 dpc. Data is represented as means ± SEM, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Embryonal somite stage. For the non-treated control group, average somite stage at 11.5 dpc ± S.E.M was 39 ± 3,9. The average somite stage for the 2,9 g/kg ethanol-treated groups was not significant on either day of administration (Fig 2). However, a significant delay in somite stages was observed in all 5,8 g/kg treatment groups, such as 24 ± 3,7 at 3.5 dpc, 27 ± 3,1 at 4.5 dpc and 28 ± 3,3 at 5.5 dpc (Fig 2).

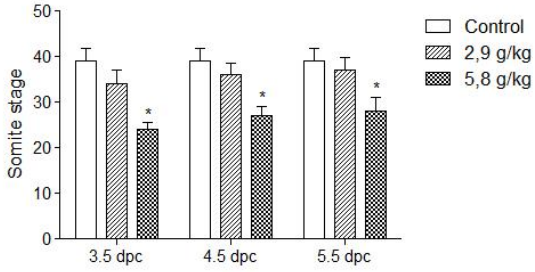


Fig 2. Effect of 2,9 g/kg and 5,8 g/kg of ethanol on embryonal somite stage after treatment at 3.5, 4.5, and 5.5 dpc. Changes in number of somite pairs were assessed at 11.5 dpc. Data is represented as means ± SEM, *p<0.05.

Expression of *H19*. At 11.5 dpc, we observed a down-regulation in the *H19* expression in both ethanol-treated groups of embryos compared to controls (Fig. 3A). The changes in *H19* mRNA expression revealed by real-time quantitative PCR analysis in embryos exposed to 2,9 g/kg of ethanol were with borderline significance, as shown in Fig. 3A. The higher dosage of 5,8 g/kg of ethanol reduced the relative expression of *H19* in embryos down to 0,65 at 3.5 dpc, 0,57 at 4.5 dpc and 0,83 at 5.5 dpc. *H19* mRNA expression did not show a significant change in placentas exposed to 2,9 g/kg of ethanol in comparison to the non-treated control (Fig. 3B). However, the higher dosage of 5,8 g/kg of ethanol increased placental *H19* relative expression to 1,55 at 3.5 dpc, at 1,34 at 4.5 dpc and 1,22 at 5.5 dpc (Fig 3B).

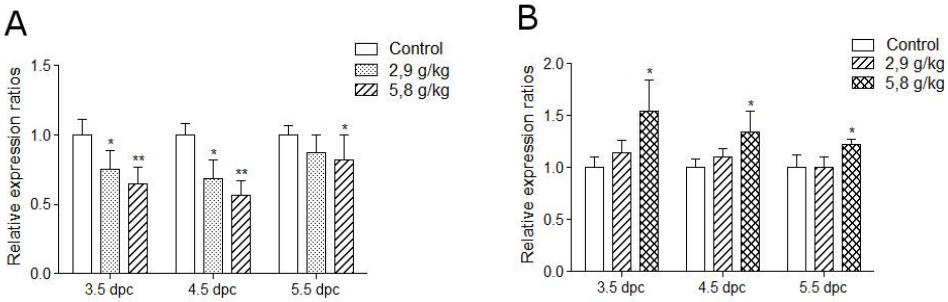


Fig 3. Effect of 2,9 and 5,8 g/kg ethanol on embryos (A) and placentas (B) after *in vivo* treatment at 3.5, 4.5, and 5.5 dpc. Changes in the *H19* expression were assessed at 11.5 dpc. Data is represented as means ± SEM, *p<0.05, **p<0.01.

Discussion

In this study, we observed a stronger effect of ethanol on the reduction of placental in comparison to embryonal weight during all three days of the investigation. In contrast to the embryos, a substantial reduction of placental weight was achieved even at the low dose of 2,9 g/kg. Similarly, we also observed a restriction in embryonal somite stage after treatment with both doses of ethanol. The effect of the higher dose of 5,8 g/kg of ethanol was stronger on embryo development - as a result, some exposed embryos showed a delay in their development with two days in comparison to the controls.

At 11.5 dpc, we observed a differential effect of ethanol on *H19* expression in exposed embryos and their placentas. We report an increased *H19* expression in alcohol-exposed 11.5 dpc placentas. *H19* is a negative growth regulator and the expression of *H19* RNAs in the placenta is concomitant with the natural cessation of its growth (Gao, 2012), which is consistent with our observations. In contrast, in embryos we detected significantly decreased levels of *H19* expression compared to controls after exposure with both doses of ethanol. Our findings about differential growth modulation in the embryo and placenta are in agreement with previous observations on mouse models. In an alternative *H19* mouse model ($H19^{\Delta 3}$), which carries a 3 kb deletion of the *H19* transcription unit, placentas carrying the $H19^{\Delta 3}$ allele were 32% larger than the corresponding wild type placentas at E18.5, while the mutant embryos themselves were only 8% larger (Keniry, 2012). Thus, the alcohol–induced altered *H19* expression probably affects placental growth to a greater extent than embryonal. Embryo growth and development depend on an interplay of many factors including the correct expression of growth-related genes, hormones and growth factors, as well as maternal supply of nutrition, which depends on placental function. We hypothesize that even with a decreased expression of *H19,* embryonal development delays as a consequence of impaired placental function. In a study investigating the pathophysiology of fetal growth restriction (FGR) Koukoura et al. (2010) reported lower methylation and increased expression levels of *H19* in human placentas from growth-restricted pregnancies. *H19* transcripts regulate a network of imprinted genes, including *Igf2*, who is a major modulator of placental and embryonal growth. *Igf1*r is a key receptor, through which *Igf2* exerts its growth accelerating function, and a target for the *H19*-encoded miR-675-3p (Keniry, 2012). Altered *H19* expression, therefore, can affect *Igf2* and, subsequently, placental morphology and function, as well as its nutrient supply regulation, on which its proper function depends.

In conclusion, implantation is a period of *in utero* development, which is sensitive to adverse environmental exposures. Ethanol exposure during this period alters the developmental programming and leads to a long-term embryonal and placental growth retardation and changed *H19* expression in the middle of gestation. The differential effect of ethanol on *H19* expression in exposed embryos and their placentas indicats cell and tissue specific sensitivity to ethanol teratogenicity during implantation. Future studies should be focused on monitoring the epigenetic factors closely involved in the regulation of *Igf2/H19* expression as possible mechanisms involved in the fetal alcohol spectrum disorder.

Reference:

Gabory A, Ripoche M, Le Digarcher A, Watrin F, Ziyyat A, Forné T, Jammes H, 2009 H19 acts as a trans regulator of the imprinted gene network controlling growth in mice. Development. 136(20):3413-21.

Gao W, Liu M, Yang Y, 2012 The imprinted H19 gene regulates human placental trophoblast cell proliferation via encoding miR-675 that targets Nodal Modulator 1 (NOMO1) RNA Biology 9:7, 1002-1010.

Keniry A, Oxley D, Monnier P, Kyba M, Dandolo L, Reik W, 2012 The H19 lincRNA is a developmental reservoir of miR-675 which suppresses growth and Igf1r Nat Cell Biol. ; 14(7): 659–665.

Koukoura O, Sifakis S, Zaravinos A, Apostolidou S, Jones A, Spandidos DA, 2011 Hypomethylation along with increased H19 expression in placentas from pregnancies complicated with fetal growth restriction. Placenta. Jan; 32(1):51-7.

Pfaffl M, Horgan G, Dempfle L, 2002 Relative expression software tool (REST) for group-wise comparison and statistical analysis of relative expression results in real-time PCR. Nucleic Acids Res., 30(9): e36.

Taseva T, Koycheva Y, Olova N, 2015 Effects of alcohol on placental growth and Igf2 expression. Compt. rend. Acad. bulg. Sci, 68 (9).

Reik W, Davies K, Dean W, Kelsey G, Constância M, 2001 Imprinted genes and the coordination of fetal and postnatal growth in mammals. Novartis Found Symp.; 237:19-31.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

СЪВРЕМЕННИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА ПРЕД МЕДИЦИНСКОТО ОСИГУРЯВАНЕ НА БЕДСТВЕНИТЕ СИТУАЦИИ

Ростислав Костадинов
Катедра „Епидемиология и МБС", Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив

DISASTER MEDICAL SUPPORT CONTEMPORARY CHALLENGES

Rostislav Kostadinov
Department of Epidemiology and MBS, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

Abstract:

Steady trend in increase of frequency and severity of the disasters has been recorded recently. Disaster medical support to affected population is significantly impacted both by the disasters' frequency and severity and the changes into the social-economic development and into medical society.

The aim of this study is to analyze disaster medical support challenges related to the changes into the contemporary society.

Material and methods By the means of the descriptive and comparative methods the recent developments into society and their impact on medical community readiness for planning and executing adequate and efficient disaster medical support are analyzed.

Results and discussions As result of the economic development of the country the process of urbanization is speeded that has impact on the construction type and density of newly erected buildings and transport congestion into the capital and some of the cities. These changes are increasing the urban population disaster vulnerability.

Changes into the medical community led to concentration of the healthcare providers into the cities. The remote areas population have extremely limited access to medical care, even in non crisis and disastrous situations.

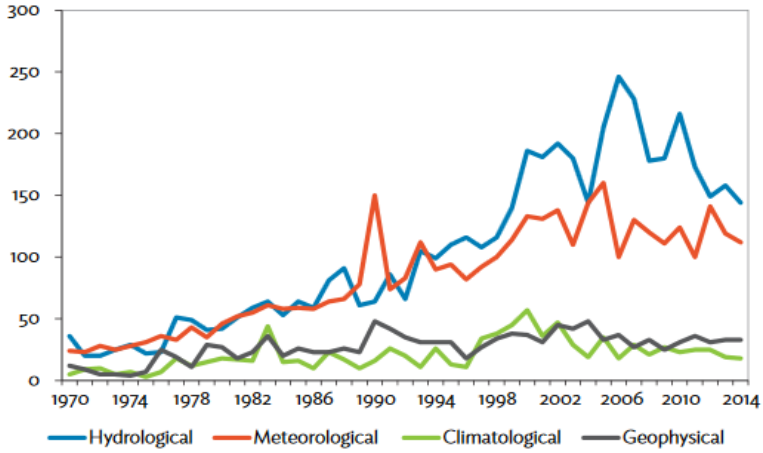
The contemporary trends into the medical community - postgraduate education, residential programs selection, medical specialists migration have significant negative impact on the healthcare system capability to plan and manage adequate and prompt disaster medical support.

Conclusion The results form performed analyses prove the urgent requirement into the medical specialist education and training - both undergraduate and post graduate.

Keywords: Disasters, Disaster Medical Support, Vulnerability, Disaster Medicine

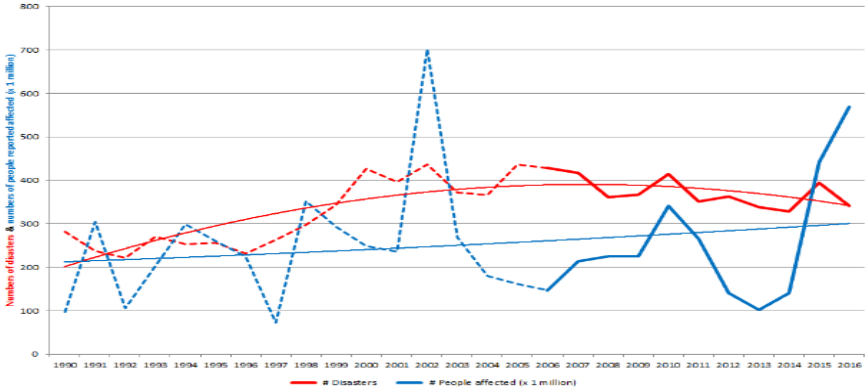
Въведение: В последните десетилетия се регистрира трайна тенденция за повишаване броя и тежестта на бедствените ситуации. При всяка една бедствена ситуация е налична изразена диспропорция между необходимите и налични медицински сили и средства, което налага да се потърси и получи помощ от вън. (Kanev, 2007) С нарастване на честота и тежестта на бедствените ситуации, нарастват и изискванията към готовността

и ресурсната осигуреност на медицинските структури за оказване на медицинска помощ на пострадалото население. Анализът на настъпилите през последните 40 години бедствия недвусмислено показва нарастване на броя на бедствените ситуации, като по изразено е нарастването на природните и то на метеорологичните и хидрологичните природни катаклизми. (Guterres A., 2017) (фиг. 1)



фигура 1. Природни бедствия (EM-DAT)

Освен броя на бедствията рязко се увеличава и тежестта на последствията настъпващи в резултат на бедствията. Три поредни години стойността на разходите за ликвидиране на последиците надхвърлят 1 трилион долара. Рязко нараства в последните години и броя на засегнатото население. (фиг. 2)



фигура 2 Засегнато от бедствия население в милиони (EM-DAT)

Нарастването броя на засегнатото население повишава изискванията към системата на здравеопазване. Така представените тенденции в световен мащаб са характерни и нашата страна. Най-честото регистрирано бедствие е хидрологично - наводнение. Медицинското осигуряване на пострадалото при бедствени ситуации население е силно повлияно, не само от честотата на бедствията, но и от промените в обществено-икономическото развитие на страната и в медицинската общност.

Целта на проведеното проучване е да се анализират основните предизвикателства, свързани с настъпващите промени в обществото, които оказват въздействие върху медицинското осигуряване на бедствените ситуации.

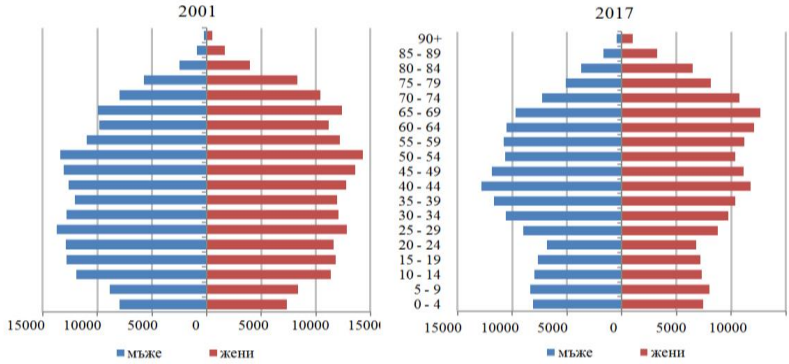
Материали и методи Дескриптивният и сравнителен методи са използвани за да се анализират настъпилите промени в общественото развитие през последните тридесет

години и тяхното въздействие върху готовността на медицинската общност да планира, организира и повежда адекватни и ефикасни действия по казване медицинска помощ на пострадалите от бедствия, аварии и катастрофи.

Резултати и обсъждане В резултат на настъпилите икономическите промени в страната рязко се засили процеса на урбанизация. Нарастващото население в големите градове е съпроводено с повишено търсене на жилища, което предизвика рязък подем в строителството и застрояване на всеки свободен терен. Намаляващите свободни за строителство, терени от своя страна доведе до повишаване на етажността на строителството. Повишената гъстота на населението сградите е съпроводено и до рязко увеличаване броя на превозните средства, които се използват, но капацитета на транспортните артерии остава същия от периода преди ускореното заселване, което води до създаване на условия за образуване на километрични задръствания, особено в пиковете часове. Повишената гъстота на населението в многоетажни сгради и изразените затруднения в транспорта рязко увеличават уязвимостта на градското население при бедствия и са изразени предизвикателства за оказващите медицинско осигуряване на пострадалите.

През последните години се регистрираха трайни тенденции и в медицинската общност. Нарастващото градско население изисква повишаване броя на медицинските специалисти за неговото обслужване. Нарастващото търсене на медицински кадри в градовете довежда до концентрация на медицинските специалисти в градовете и силно намаляване на техния брой и възможности в малки и особено в отдалечените от градовете населени места. Анализирайки процеса на урбанизация трябва да се отбележи, че вътрешната миграция към градовете е основно за сметка на млади, в работоспособна възраст хора. Възрастните хора все по-често остават единствените жители на селата и отдалечените малки градове. От друга страна, хората в напреднала възраст се нуждаят от по-голям обем медицинска помощ, но медицинските кадри се концентрират в големите градски центрове.

Друга особеност на съвременното общество е неговото застаряване. (фиг. 3)



фигура 3. Възрастова структура на населението 2001 и 2017 год. (NSI)

Възрастното население е по-уязвимо към поразяващите фактори на бедствията, поради настъпващите с възрастта затруднения в движението, промени в слуха, забавяне на конгинитивните процеси, които могат да попречат за навременната и бърза превантивна евакуация. Поради силното стресово въздействие на бедствията, при хората над 55 години се очаква обостряне на хроничните заболявания, което е още едно предизвикателство пред медицинското осигуряване на бедствените ситуации. Следователно, урбанизацията и застаряването на населението са изразени предизвикателства пред медицинските управленски структури.

Друга група предизвикателства са свързани с промените настъпващи в самата медицинска общност. Регистрира се тенденция за изразено застаряване на лекарите и специалистите по здравни грижи. 50.7% от лекарите са над 55 годишна възраст, докато младите (до 35 год.) са само 22.1%. (NSI, 2017) Средната възраст на специалистите по здравни грижи е над 53 години. Освен застаряването на медицинските кадри, което се отразява върху способността им да реагират бързо и адекватно (работа в нетипични, опасни за здравето и живота условия) при бедствия, концентрацията на медицинските кадри в големите градове, също така, затруднява медицинското осигуряване на пострадалите.

Негативно въздействие върху способността на системата на здравеопазване да планира и ръководи медицинското осигуряване при бедствени ситуации оказват и процесите характерни за медицинската общност - следдипломното обучение и избора на специалност се диктуват от пазарните условия, което води до намаляване на специалистите по обща хирургия, вътрешни болести и епидемиология, които са гръбнака на медицинското осигуряване при бедствия. Ранната тясна специализация, също силно ограничава възможностите за адекватен медицински отговор. Изучаването на медицината на бедствените ситуации в ранните курсове (трети или дори втори) също рязко снижава готовността на лекарите за реакция при бедствия. (Kostadinov, 2016) Това се дължи и на факта, че съвременното обучение е насочено към лечение по алгоритми, изпълнявани от екип специалисти и използването на съвременните медицински технологии, които за съжаление не са налични при настъпването на бедствената ситуация. Регистрираната миграция на млади медицински кадри е фактор, който в дългосрочна перспектива също оказва негативно въздействие върху готовността на системата на здравеопазване да реагира на бедствия.

Изводи:

1.Повишаващата се честота и тежест на бедствията изисква повишаване на готовността на системата на здравеопазване за медицински действия при бедствия.

2. Процесите на урбанизация и застаряване на населението повишават уязвимостта към поразяващите фактори на бедствията.

3.Регистрира се тенденция на застаряване на лекарите и медицинските специалисти, което се отразява на възможностите им за реакция при бедствия.

4. Наблюдаваните промени в образованието и следдипломната специализация на медицинските кадри оказват негативно въздействие върху готовността на системата за медицинско осигуряване на пострадалите при бедствия.

Заключение: Протичащите промени в обществото и медицинското съсловие са изразени предизвикателства за готовността на системата на здравеопазване за бърза, адекватна и ефективна реакция при бедствени ситуации. Нарастващата честота и тежест на бедствията изискват повишаване на възможностите за провеждане на медицинско осигуряване на пострадалото население, което може да се постигне с промени в обучението и подготовката на медицинските кадри за действия при бедствени ситуации.

Библиография:

1. Kanev K. , Dragnev V., i kol, Mediko-takticheska xarakteristika na bedstvenite situacii, izd. Irita, Sofia, 2007
2. Guterres A. Open remarks at press encounter. https://www.un.org/sg/en/content/sg/speeches/2017-09-05/secretary-generals-press-encounter
3. EM-DAT. https://www.emdat.be/
4. NSI. http://www.nsi.bg/bg/content/766/
5. Kostadinov R. Disaster Medicine in the Medical University Program - Objective and Challenges. December 2016. Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences 4(11):472-475

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЕФЕКТИ НА ПРАМИПЕКСОЛ ВЪРХУ ПРОЦЕСИТЕ НА ОБУЧЕНИЕ И ПАМЕТ ПРИ РЕЗЕРПИН-ИНДУЦИРАН ПАРКИНСОНИЗЪМ

Анита Михайлова, Илия Костадинов[1], Делян Делев[1], Нина Дончева, Христина Златанова[1]
Катедра по Фармакология и Лекарствена Токсикология, Фармацевтичен факултет, МУ Пловдив
[1]Катедра по Фармакология и Клинична Фармакология, Медицински факултет, МУ Пловдив

EFFECTS OF PRAMIPEXOLE ON LEARNING AND MEMORY PROCESSES IN RESERPINE – INDUCED PARKINSONISM

Anita Mihaylova, Ilia Kostadinov[1], Delian Delev[1], Nina Doncheva, Hristina Zlatanova[1]

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: Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative disorders. The **aim** of our study was to evaluate the effect of the dopamine agonist pramipexole on learning and memory processes in rats with reserpine-induced parkinsonism. **Material and methods**: male Wistar rats were divided in 5 groups (n=8): saline; reserpine; reserpine + pramipexol 0.5; 1 and 3 mg/kg bw. Two-way active avoidance test and activity cage were performed. The latency reaction time and number of movements were registered, respectively. Statistical analysis was done by SPSS Statistics 19. **Results**: the animals with reserpine and pramipexole 1 mg/kg significantly increased the number of conditioned responses on the 1st, 2nd and 3rd training day ($p<0,05$) in comparison with the saline group, whereas when compared with the reserpine group they significantly increased the conditioned responses during the whole training session and the two memory tests ($p<0,05$). In activity cage test, the groups with reserpine at pramipexole at doses of 1 and 3 mg/kg significantly increased the horizontal movements when compared to both control groups. The vertical movements were significantly increased only in comparison to the reserpine group ($p<0,05$). **Conclusion**: pramipexole improves cognition in rats with reserpine-induced parkinsonism. The effect is no dose-dependent and probably due to dopaminergic mechanisms.

Key words: learning; memory; pramipexole; reserpine; dopamine;

Въведение: Паркинсоновата болест (ПБ) е второто най-разпространено невродегенеративно заболяване, засягащо около 1% от популацията над 65 години (Phani, 2012). Основните симптоми на болестта са двигателните нарушения: тремор в покой, брадикинезия, мускулна ригидност и постурална нестабилност (Menza, 2010). Немоторните прояви (депресия, нарушения на съня, смущения във функциите на тазовите резервоари, нарушения в когнитивните функции) често остават недиагностицирани и подценявани, въпреки огромното им значение за качеството на живот на пациентите (Schönberger, 2013). Когнитивният дефицит при ПБ, варира от леки нарушения във възможността за запаметяване и обучение до тежко нарушение на интелектуалните функции и деменция (Wang, 2015). Когнитивната дисфункция при ПБ има два основни компонента: генерализирана субкортикална деменция (PDsCD) и префронтална дисфункция (PDpFCD). Роля в тяхната патогенеза играят загубата на допаминергични неврони, нарушения в обратното поемане и метаболизма на допамина в коровите таргети на стриалните допаминергични влакна (Vale, 2012).Това предполага, че допаминергичната терапия би подобрила и когнитивните функции при пациенти с ПБ (Czernecki, et al. 2002).

Прамипексолът е агонист на Д2/Д3 – допаминовите рецептори, като проявява по-висок афинитет към Д3-, в сравнение с Д2 - и Д4 –рецепторите и няма афинитет към Д1 (Tokunaga, 2012). Стимулирането на допаминергичните пътища от прамипексол би могло да повлияе не само двигателните, но и когнитивните нарушения при ПБ (Castro-Hernandez, 2017). Резерпинът инхибира везикуларния транспортер VMAT2, което предизвиква изчерпване на моноаминните депа в ЦНС и периферията, вкл. допамин, норадреналин и серотонин. В дози 1-10 мг/кг т.м резерпинът води до моторни смущения, наподобяващи тези при Паркинсонова болест (Grandi, 2018). Освен моторните прояви, той може да предизвика изявен когнитивен и паметов дефицит (Santos, 2013).

Цел на настоящото проучване е да изследваме ефектите на допаминовия агонист прамипексол върху процесите на обучение и памет, при плъхове с резерпин индуциран паркинсонизъм.

Материал и методи: Експериментът е одобрен от Комисията по етика към животните към Българската агенция по безопасност на храните (БАБХ) с разрешително № 132/ от 2015 г. и Етичната комисия при МУ Пловдив протокол № 2/19.04.2018г.

Животни: използвахме мъжи, полово зрели плъхове порода Wistar отглеждани при стандартни лабораторни условия: 12:12 часа тъмно-светъл цикъл, 45 % относителна влажност на въздуха , температура 26,5 ± 10 С и свободен достъп до храна и вода. **Дизайн на експеримента:** животните са разделени чрез случаен подбор в пет групи (n = 8), третирани перорално както следва:

I група – контрола, третирана с физ. р-р – 0,1 мл/100 г т.м. per os;

II група – третирана с резерпин в доза 5 мг/кг т.м. подкожно в 5 последователни дни от началото на експеримента;

III група – резерпин + прамипексол в доза 0,5 мг/кг т.м. per os;

IV група – резерпин + прамипексол в доза 1 мг/кг т.м. per os;

V група – резерпин + прамипексол в доза 3 мг/кг т.м. per os.

Всички изследвани групи бяха изследвани за промени в способността за обучение и памет след седемдневно приложение на прамипексол, необходимо за достигане на равновесна плазмена концентрация на лекарството в кръвта.

<u>Поведенчески тестове</u>: Two-way active avoidance test (TWAAT, shuttle box)

Използва се апарат shuttle-box на фирма UgoBasile (Comerio-Varese, Italy). Обучителната сесия включва 30 тренировки на ден в продължение на 4 последователни дни. На 5 ден се

провежда тест за краткосрочна памет, а на 12 ден – за дългосрочна памет.За условен стимул се използва светлина и звук (670Hz, 70dB, 6 sec).За безусловен стимул се използва ток, който преминава по пода на клетката. Интервалът между условния и безусловния стимул е 12 секунди. Отчитат се: брой условни и безусловни отговори; брой междутренировъчни преминавания.

Методи за верифициране на резерпиновия модел: Оценка на ригидност (окачване на висилка): предните лапи на гризача се окачват на хоризонтален стъклен прът на височина 25 см и се отчита времето за което животното ще се пусне. **Оценка на акинезия/брадикинезия:** животното се държи за опашката, като предните лапи се поставят на платформа по която да се движи. Отчита се броя стъпки направени с предните лапи за 3 минути. **Оценка на тремор:** за период от 5 минути се отчитат броя потрепвания. Използвахме следната скала за оценка: липса на тремор - 0; единични потрепвания - 1; умерени или интермитентни потрепвания (3 до 5 на брой) - 2; продължителен тремор- (6 или повече потрепвания) – 3 (Nade, 2015).

Изследване на локо-моторна активност:

Използва се апарат activity cage на фирма UgoBasile, Italy. След период на адаптация от 3 минути животните се поставят в апарата за 5 минути.С инфрачервени сензори се отчита спонтанната двигателна активност. Отчитани параметри: брой хоризонтални ивертикални движения.

Статистическа обработка на данните беше извършена с метода на вариационния анализ – One Way Anova на програмата SPSS Statistics 19. За всеки показател бяха определени средна аритметична стойност (x) и стандартната грешка (±SEM). При нормално разпределение използвахме Bonferroni, а при различно от нормалното – Games-Howell Post Hoc Tests. За уровен на значимост приехме $P < 0,05$.

Резултати:

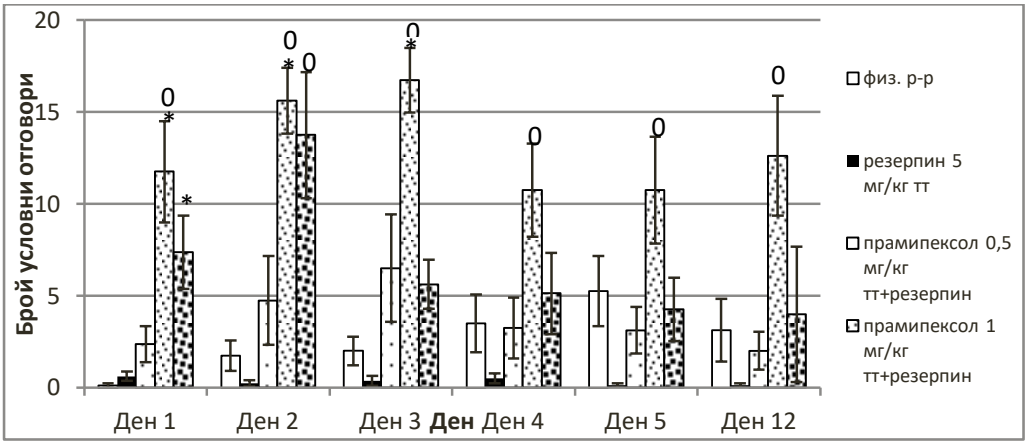
Ефекти на прамипексол върху тестовете за верифициране на резерпиновия модел (таблица 1):

Табл.1. 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 тт	29,250±3,806*	60±0*	12,750±3,063*
Прамипексол 0,5 мг/кг тт + резерпин	18,875±2,954*	48,500±5,434*	71,625±21,481
Прамипексол 1 мг/кг тт + резерпин	23,375±1,841*	32,750±3,138^{0}	88,125±18,015^{0}
Прамипексол 3 мг/кг тт + резерпин	15,125±1,287*^{0}	24,625±3,631^{0}	148,00±29,059^{0}
***p<0,05 спрямо контролата с физиологичен разтвор; ^{0}p<0,05 спрямо групата с резерпин**			

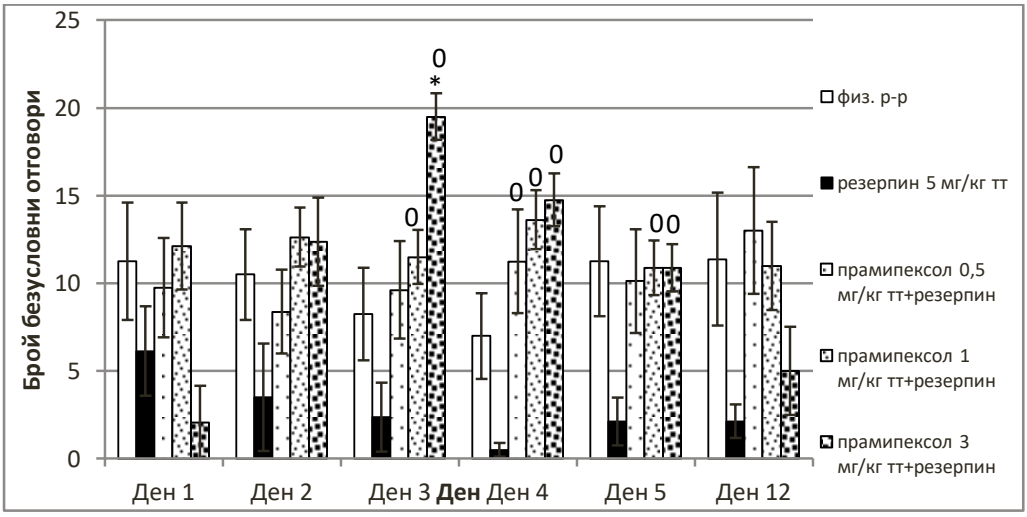
Ефекти на прамипексол при теста за двупосочно активно избягване:

Ефекти върху броя условни отговори: Животните третирани с резерпин и средната доза прамипексол (1 мг/кг тт) сигнификантно увеличиха броя условни избягвания спрямо контролата с физиологичен разтвор на 1ви, 2ри и 3ти ден от обучението ($p<0,05$). При сравнение с групата с резерпин достоверно увеличение на броя условни избягвания беше регистрирано, както по време на тренировките, така и при двата теста за памет ($p<0,05$) (фиг.1).



Фиг.1 Ефекти на прамипексол върху броя условни отговори при плъхове с резерпин-индуциран паркинсонизъм.
*p<0,05 при сравнение с контролата с физиологичен разтвор
^{0} p<0,05 при сравнение с групата с резерпин

<u>Ефекти върху броя безусловни отговори:</u> животните третирани с резерпин и прамипексол в дози 1 и 3 мг/кг тт значимо увеличиха броя безусловни отговори спрямо групата с резерпин, на 3ти и 4ти ден от обучителната сесия (p<0,05) и на 5ти ден при теста за краткосрочна памет (p<0,05), но не задържаха паметови следи при теста за дългосрочна памет (фиг.2).



Фиг.2 Ефекти на прамипексол върху броя безусловни отговори при плъхове с резерпин-индуциран паркинсонизъм.
*p<0,05 при сравнение с контролата с физиологичен разтвор
^{0} p<0,05 при сравнение с групата с резерпин

<u>Ефекти на прамипексол при теста за локо-моторна активност:</u> групата с резерпин сигнификантно намали движенията в хоризонралната и вертикална плоскост спрямо групата с физиологичен разтвор (p<0,05). Животните с резерпин и двете по-високи дози прамипексол достоверно увеличиха броя хоризонтални движения спрямо животните с физ.

разтвор ($p<0,05$), а спрямо тези с резерпин увеличиха броя движения в двете равнини ($p<0,05$).

Обсъждане:

Представените данни сочат, че допаминовият рецепторен агонист прамипексол в дози 1 и 3 мг/кг т.т. подобрява процеса на обучение, а средната използвана доза подобрява краткосрочната и дългосрочна памет при плъхове с резерпин индуциран паркинсонизъм и когнитивен дефицит.
Хипокампът играе важна роля в процесите на обучение и формиране на паметта. Той е комплексна формация, лразположена в темпоралния лоб. Смята се, че дорзалният дял интегрира последствията от събития имащи отношение към формирането на паметта и когнитивните функции, докато вентралният хипокамп е свързан предимно с емоциите, безпокойството и възнаграждението (Bagot, 2015). C3 региона на дорзалния хипокамп е от значение за задръжката на паметовите следи. Основният механизъм за формиране на паметта в хипокампа е неврогенезата и дълговременното невронално потенциране (LTP), което стимулира синапсната трансмисия (Nobel, 2014). Castro-Hernández J et al (2017) установяват, че прамипексолът стимулира дълговременното потенциране в дорзалния и вентралния хипокамп, подобно на други D3 агонисти. TWAA е метод за оценка на паметта и обучението в зависимост от интегритета на дорзалния хипокамп и по-специално на C3 региона. Получените от нас резултати потвърждават в *ин виво* условия стимулиращия ефект на прамипексола върху дълговременното потенциране и формирането на паметта, при резерпин-индуциран паркинсонизъм на плъхове.
Обърнатата U- образна крива е приета като модел, показващ връзката между кортикалните допаминови нива и когнитивната функция – оптимално функциониране се установява при средни нива на допамина (Laatikainen, et al. 2010). Нашите резултати показват, че зависимостта между приложената доза прамипексол и подобряването на паметовите функции също е с форма на обърната U- крива. Можем да допуснем, че именно стимулирането на допаминовите рецептори участва в наблюдаваното от нас подобрение в паметовите функции.
Заключение: Прамипексолът подобрява както моторната активност, така и когнитивните процеси при плъхове с резерпин-индуциран паркинсонизъм. Стимулирането на допаминовите рецептори в хипокампа е най-вероятния механизъм на прамипексол-индуцираното стимулиране в процесите на обучение и памет.

Литература:

1. Phani S, Loike JD, Przedborski S. Neurodegeneration and inflammation in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2012; 18S1: 207-209.
2. Menza M, Dobkin R, Marin H et al. The role of inflammatory cytokines in cognition and other non-motor symptoms of Parkinson's disease. Psychosomatics 2010; 51(6): 474-479.
3. Schönberger AR, Barbe MT, Hagelweide K et al. Joint principles of motor and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. Neuropsychologia 2013; 51:1417-1425.
4. Wang YQ, Tang BS, Yan XX, et al. A neurospychological profile in Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia in China. J Clin Neurosci. 2015; 22(6):981-5. doi: 10.1016/j.jocn.2014.11.030.
5. Vale S. Current management of the cognitive dysfunction in Parkinson's disease: how far have we come? Exp Biol Med (Maywood). 2008;233(8):941-51. doi: 10.3181/0707-MR-193.
6. Czernecki V, Pillon W, Houeto JL et al. Motivation, reward and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. Neuropsychologia, 2002. 40(13):2257-67.

7. Tokunaga N, Choudhury ME, Nishikawa N et al. Pramipexole upregulates dopamine receptor D2 and D3 expression in rat striatum. J Pharmacol Sci 2012; 120: 133-137.
8. Castro-Hernández J, Adlard PA, Finkelstein DI. Pramipexole restores depressed transmission in the ventral hippocampus following MPTP-lesion. Sci Rep. 2017; 7:44426. doi: 10.1038/srep44426.
9. Grandi LC, Giovanni GD, Galati S. Animal models of early-stage Parkinson's disease and acute dopamine deficiency to study compensatory neurodegenerative mechanisms. J Neurosci Methods. 2018; 308:205-218. doi: 10.1016/j.jneumeth.2018.08.012.
10. Santos JR, Cunha JAS, Dierschnabels AL, et al. Cognitive, motor and tyrosine hydroxylase temporal impairment in a model of parkinsonism induced by reserpine. Behav Brain res 2013; 253:68-77.
11. 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. doi: 10.4103/0253-7613.161263
12. Bagot RC, Parise EM, Peña CJ, et al. Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression. Nat Commun 2015; 6:7626. doi:10.1038/ncomms8626.
13. Noble EE, Mavanji V, Little MR, et al. Exercise reduces diet-induced cognitive decline and increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor in CA3 neurons. Neurobiol Learn Mem 2014; 114:40-50.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ПРОФИЛАКТИКА НА ГРЪБНАЧНИТЕ ИЗКРИВЯВАНИЯ ПРИ УЧЕНИЦИ В НАЧАЛНА УЧИЛИЩНА ВЪЗРАСТ

Денка Маринова, Донка Киркова
Катедра Теория и методика на кинезитерапията, Факултет кинезитерапия, туризъм и спортна анимация, НСА „Васил Левски“, София
Основно училище „Душо Хаджидеков“ гр. Пловдив, ул. Богомил 32

PROPHYLAXIS OF SCOLIOSIS WITH PUPILS IN PRIMARY SCHOOL

Denka Marinova, Donka Kirkova
TM of kinesitherapy, Faculty of kinesitherapy, turism and animation, NSA „Vassil Levski“, Sofia
Primary School“Dusho Hadjidecov”, Plovdiv

Abstract: Scoliosis is a complex 3D deformation of the spine, including lateral twist in the frontal plane, changes in the sagittal profile, and rotation of the vertebra in the axial plane. (Atmaca, 2014). Scoliosis is the most frequently encountered deformation, beginning in early age, and is a major problem worldwide. The purpose of the research is to study the impact of a number of therapeutic exercises for the prophylaxis of scoliosis with pupils of primary-school age, in conditions of actual school environment. 160 children from 1st to 3rd school grade are the subjects of the research, who have been divided into an experimental group (EG) and controlling group (CG). The EG consists of 78 children (41 girls and 37 boys), at the average age of 8.25±0.6. The CG includes 82 children (44 girls and 38 boys), at the average age of 8.55±0.3. The research has been carried out at “Dusho Hadjidecov” Primary School in the city of Plovdiv, during the 2015/16 school year. With the pupils of the EG, a set of exercises has been applied twice a week, during physical exercises classes, with a view to strengthen the spinal and abdominal muscles. With the pupils of the CG, a standard methodology for the prophylaxis of scoliosis has been applied. At the end of the research, it has been found out that percentage of no scoliotic cases among pupils of the EG has been preserved, while with the pupils of the CG, this percentage has increased from 57.7% to 74.45%. These results are a proof of the beneficial impact of the applied exercises with the EG, as well as of the need for persistent efforts for the prophylaxis and the cure of scoliosis.
Key words: scoliosis, physical exercises, prophylaxis

Въведение

Сколиозата е най-често срещаната скелетна деформация в детска възраст (Miller, 2010). Представлява комплексна триизмерна деформация на гръбначния стълб, включваща

латерално изкривяване във фронталната равнина, промени в сагиталния профил и ротация на прешлените в аксиалната равнина (Atmaca, 2014). Ако отклонението на гръбначния стълб от нормалната му форма и функция продължи по-дълъг период, то може да премине в трайно гръбначно изкривяване. Когато ъгълът на гръбначното изкривяване измерен на фронтална рентгенография по метода на Cobb е над 10°, може да бъде поставена диагнозата „сколиоза". Структурната сколиоза в 75% от случаите има неясен произход и се класифицира клинично като идиопатична (Cheung, 2013). Известно е, че гръбначните изкривявания оказват неблагоприятно отражение върху здравословното състояние на децата, поради изменения в торакалната част и промяна на пространствените разположения на органите в гръдната кухина. Неправилната стойка и всички отклонения на гръбначния стълб имат отражение и върху състоянието на ходилото (Димитрова, Саздова и колектив, 2013), което допълнително утежнява клиничната картина. За България резултатите от профилактичните прегледи показват трайно високи стойности на неправилните стойки – 16,83%, а на структурните гръбначнии изкривявания (сколиози и кифози) – 6,81% по данни на Баракова и колектив (2008). От извършените профилактични прегледи през последните десетилетия, гръбначните изкривявания се явяват водещо заболяване, според данни на Института по физическо възпитание и училищна хигиена към БАН. Установено е, че приблизително 30% от прегледаните деца, страдат от някакъв вид гръбначно изкривяване (Тахтаков, 2012). Статистиката показва, че процентът на сколиозите и кифозите се увеличават, когато децата тръгнат на училище. Наличието на патологични промени нараства в аритметична проглесия с напредване на възрастта (Груева, 2015). Причина за това е както намаления достъп на подрастващите до спортни съоръжения и ограничената възможността на децата да практикуват свободно или организирано избрана или задължителна двигателна дейност или някакъв вид спорт (Боева, 2011). Отражение оказва и липсата на адекватна за възрактта ергономичност на училищната среда (Захариева, Ангелчева, 2013). Целенасочените занимания с физически упражнения под формата на изправителна гимнастика, както и прилагането на различни средства на кинезитерапията са незаменимо средство в тази насока (Каранешев, 1991).

Целта на изследването е да се проследи въздействието на комплекс от упражнения за профилактика на гръбначните изкривявания при ученици в начална училищна възраст в условията на реална училищна среда.

Материал и методи

Обект на изследването са 160 деца от първи до трети клас, разпределени в експериментална (ЕГ) и контролна (КГ) група. ЕГ се състои от 78 деца (41 момичета и 37 момчета) на средна възраст 8,25±0,6. КГ включва 82 деца (44 момичета и 38 момчета) на средна възраст 8,55±0,3. Изследването е проведено в ОУ "Душо Хаджидеков" гр. Пловдив през учебната 2015/16 години. В началото и края на изследването учениците бяха диагностицирани за наличие на сколиози и пресколиози.

За целите на изследването са проведени следните изследвания: соматоскопия, антропометрияи, тест за статична силова издръжливост по Краус – Вебер.

Задачи на изследването: изграждане на навици за правилно телодържане, корекция на неправилното телодържане; подобряване на статично-силовата издръжливост на гръбната и коремна мускулатура, подобряване на координацията и равновесието, общо укрепване на организма.

Средства за постигане на целта: упражнения за възпитание на правилно телодържание от различни изходни положения, изометрични и изотонични упражвения за укрепване на гръбната и коремната мускулатура, статични и динамичн равновесни упражнения, упражнения с и на уреди, упражнения с еластично съпротивление – Theraband ленти, упражнения на гимнастическа стена. Специално внимание се обръща на антигравитационните мускули с цел създаване на т.нар. мускулен корсет, който поддържа и стабилизира гръбначния стълб и го предпазва от болка и травми.

Методика за профилактика на гръбначните изкривявания.

При учениците от експерименталната група е прилаган комплекс от упражнения за профилактика на гръбначните изкривявания два пъти седмично в началото на часовете по физическо възпитание в рамките на учебните дни. Проведени са 62 занимания за изследваната учебната година. При учениците от контролната група не са включени специализираните упражнения, но е използвана стандартна методика за профилактика. Две или три упражненията от комплекса бяха препоръчвани за самостоятелни занимания. За доброто осъществяване на упражненията без пряк контрол от страна на учителя по физическо възпитание бяха изготвени специални пиктограми и раздадени на учениците и родителите.

Резултати и обсъждане

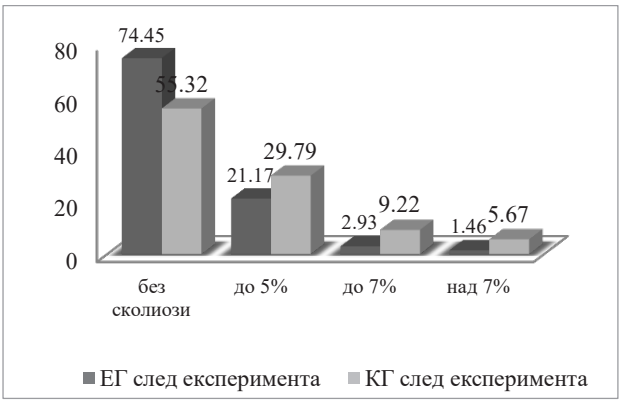
На таблица 1 са представени резултатите в началото и края на изследването, които дават възможност да бъде проследен и анализиран ефектът на създадената от нас методика. Данните са съпоставени с тези на контролната група, на която е прилагана стандартна методика за профилактика.

Таблица 1. Промени в резултатите в началото и края на изследването при ЕГ и КГ

	Група	Изследвани лица	Без сколиози		до 5º		до 7º		над 7º	
			Брой	%	Брой	%	Брой	%	Брой	%
В началото на изследва-нето	ЕГ	78	44	57,66	21	23,35	5	8,03	8	10,95
	КГ	82	48	60,3	23	25,53	7	8,51	3	5,67
В края на изследва нето	ЕГ	78	66	74,45	9	21,17	3	2,93	2	1,46
	КГ	82	42	55,32	26	29,79	10	9,22	4	5,67

От таблица 1 се вижда, че при началното изследване не се установява съществена разлика в процентното разпределение на учениците без сколиози и със сколиози при двете групи. Това прави началните резултати сравними и разликите обективни. Необходимостта от по-задълбочена и специфична терапия за профилактика на сколиозите се определя от високата честота на идиопатичната сколиоза, която е 9.2% за европейската популация (Nissinen, 1993). Получените резултати в началото на изследването показват необходимостта от физически занимания, като стъпка за подобряване на общото функционално състояние и профилактика на усложненията.

Сревнението на данните, относно процентното разпределение на учениците с различни оценки на степента гръбначните изкривявания в края на изследването при ЕГ и КГ са отразени на фиг. 1.



Фигура 1. Резултати в края на изследването при ЕГ и КГ

Установява се, че процентът на учениците от ЕГ без сколиози се е увеличил от 57,7% на 74,45%. Прави впечатление значително по-малкия процент на изкривяване от 5º (21,17%) и над 7º (1,46%) в края на изследването при ЕГ, докато при КГ броя на учениците със гръбначни изкривявания се увеличава, както и броя децата с изкривявания с по-висока степен. Трябва да се обърне внимание на факта, че при учениците без сколиози участвали в ЕГ не се откриват такива и в края на експеримента. Представените данни потвърждават нашата хипотаза за положителна динамика на промяна в състоянието гръбначния стълб при учениците от ЕГ. Тези резултати ние свързваме с приложената от нас методика. Тази закономерност потвърждава възможностите на специализираните упражнения за изграждане на правилно телодържание у подрастващите. Редица фактори, включващи генерализиран ставен лакситет, забавена зрелост и асиметрично натоварване на гръбнака, значително увеличават риска от възникване и прогресия при сколиоза (Tanchev, 2000), За нас системното приложение на профилактичната програма противодейства на тази тенденция. Нейното въздействие може да се обяснии с увеличаване силата на гръбната и коремната мускулатура и възпитаване усещането за правилно телодържание, което се явава превенция на изкривяванията.

Заключение: Разработената и приложена профилактична методика при ученици в начална училищна възраст оказва положителен ефект върху тенденцията за гръбначни изкривявания и доказва необходимостта от целенасочена и системна работа в това направление.

Библиография:

1. Atmaca H, Inanmaz M, Bal E, Caliskan I, Kose K. Axial plane analysis of Lenke 1A adolescent idiopathic scoliosis as an aid to identify curve characteristics. The Spine Journal, 14/10, 2014.
2. Barakova, P. Comparative analysis of the incidence of spinal cord distortion and their course in the modern polyclinic network. Scientific papers of the University of Rousse, 2008.
3. Boeva, S. Problems in the process of physical education and sport in the primary school Third International Scientific Conference - "Optimization and Innovation in the Training Process", Sofia, P., University Press "St. K.Ohridski, 2011, 96-102. ISSN 1314-2275
4. Cheung WY, Luk KDK. Focus on Classification of adolescent idiopathic scoliosis. In: Children's Orthopaedics. The British Editorial Society of Bone and Joint Surgery, 2013.
5. Dimitrova, E., Chavdarova, M., Popova-Dobreva, D., Sazdova, L., Markovska, G., Mincheva, P., Popova, N. Analysis of the results of screening for postural disturbances andflatness in children from preparatory classes. Round table on "Kinesitherapy in spinal

distortions and their relation to other risk factors for childhood development", 2013, Collection of Reports, 24-32.
6. Grueva, T. Kineziological features of the complex functional recovery of the thoracic spine and the ribs. Physiotherapy, vol. XII, 1-2, 2015, 52-55.
7. Zaharieva, D, Angelcheva, „Ergonomics of the school environment for the promotion of good standing in 7-8 year old children ", 2013, NSA -ID, Sofia, p.41-50
8. Karaneshev G., Theory and Methodology of therapeutic exercise. MF, Sofia 1991.
9. Lincoln T. Infantile Idiopathic Scoliosis. Am J Orthop. 2007;36(11):586-90.
10. Miller N. Genetics and functional pathology of idiopathic scoliosis. In: Kusumi K, Dunwoodie S, eds. The genetics and development of scoliosis. Springer. New York, 2010.
11. Nissinen M, Heliovaara M, Ylikoski M, Poussa M. Trunk asymmetry and screening for scoliosis: a longitudinal cohort study of pubertal schoolchildren.Acta Paediatr. 1993;82(1)
12. Tanchev PI, Dzherov AD, Parushev AD, Dikov DM, Todorov MB. Scoliosis in rhythmic gymnasts.Spine. 2000 Jun 1;25(11):1367-72.
13. Tachtakov, K. Device for the prevention of vertebral distortions and experimental evaluation of its applicability. Dissertation, 2012.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ОПРЕДЕЛЯНЕ НА EC50 ПРИ ВЪЗДЕЙСТВИЕ С PAPAVERINE ВЪРХУ СТОМАШНИ ГЛАДКИ МУСКУЛИ ОТ МОРСКО СВИНЧЕ И ПЛЪХ

Пламен Загорчев[1], Илияна Стефанова[1], Хана Мугал[2], Стоянка Николова[3]

[1]Катедра по медицинска физика и биофизика, Фармацевтичен факултет, Медицински университет Пловдив; [2]Медицински факултет, МУ-Пловдив; [3]Катедра Органична химия, Химически факултет, ПУ „ Паисий Хилендарски“

DETERMINATION OF EC50 BY PAPAVERINE APPLICATION ON STOMACH SMOOTH MUSCLES FROM GUINEA-PIG AND RAT

Plamen Zagorchev[1], Iliyana Stefanova[1], Hannah Mughal[2], Stoyanka Nikolova[3]

Medical Physics and Biophysics, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv; [2]student, Faculty of Medicine MU – Plovdiv; [3]Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Plovdiv "Paisii Hilendarski"

Abstract. The spasmolytic effect of papaverine on the spontaneous contractile activity of gastric smooth muscle preparations (GSMP) from guinea-pig and rat stomach region was followed. In the concentration range ($10^{-9} \div 10^{-4}$) M was determined the effective concentration to obtain half of the maximum effect (EC50) for the drug, which significantly differs in the two experimental models - 3.10^{-8}M for guinea pig and 8.10^{-7}M for rat. For guinea pig stomach GMP it is possible to register only in a dose-dependent change of the phase in spontaneous contractile activity, whereas in rat GMP it is possible to register the change in phase, tonic activity and frequency of the abbreviations as the concentration of papaverine is increased. The reported specificity activity and estimated difference EC50 for both experimental models is evidence of selective action of papaverine in the different animal species that should be considered in the design of an experiment using papaverine as a reference marker against other biologically active substances.
Keywords. EC50, spontaneous contractile activity, smooth muscles

Увод.

При редица медицински и биологични проучвания, проследяващи механизма на действие на различни по произход и структура биологично активни вещества, като обект на изследване се използват изолирани гладкомускулни препарати. Под въздействие на някои невронални и хуморални агенти (acetylcholine, endothelin и др.) в стомашни ГМП може да бъде инициирана контракция, а при други – релаксация. Подобно е влиянието и на papaverine – спазмолитик с добре проучен фармакологичен профил, който проявява

селективно действие върху ГМП изолирани от различни животински видове. Спецификата в ефекта насочи вниманието ни към изследване на възможните разлики от въздействието на лекарството върху спонтанната съкратителна активност (ССА) на ГМП изолирани от корпусната част на стомах за двата вида животни.

Цел.

Установяване на специфично влияние на papaverine *in vitro* върху спонтанната съкратителна активност на гладки мускули чрез изчисляване на разлика в половината от максималния ефект ЕС50 за корпусни препарати от морско свинче и плъх.

Регистриране на механична активност на изолирани гладки мускули. Експериментите бяха проведени с ГМП от мъжки плъхове порода Wistar с тегло 280÷320 g и от мъжки морски свинчета с тегло 350÷400 g. Стриктно бяха спазени международно установените принципи за работа с опитни животни (директива 86/609/EEC). ГМП с дължина 12÷14 mm и ширина 1.0÷1,5 mm бяха дисецирани циркулярно, без да се нарушава целостта на стомаха; ситуирани в тъканна вана с разтвор на Кребс (pH 7,28±0,08), темпериран при (35,5±0,25)^{0}C [**Golenhofen, 1978**].

Изометричната механична активност на гладкомускулните препарати се записваше от система за анализ на лабораторни данни [**Zagorchev et al., 2016**]. Честотата се измерваше в брой контракции на min (min^{-1}), а амплитудата – в mN. Основната тонична компонента (BT), честота, (Fr) и амплитуда (Amean) се анализираха след равновесен период от 5-мин. Тези стойности се определяха като базисни за по-нататъшен сравнителен анализ.

Статистическа обработка на резултатите. Посредством Wilcoxon signed rank test бе оценено статистическо достоверно различие в модулираната ССА от нарастващите концентрации при концентрация-ефект кривите, като нивото на статистическо достоверно различие – p се подбираше след корекция съгласно статистическия Post-Hoc тест Bonferroni's Multiple Comparison Test [**Aickin & Gensler,1996**].

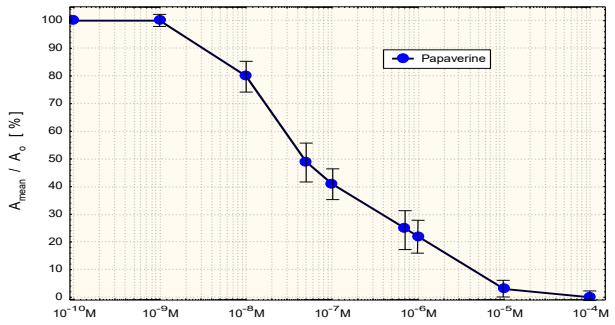
При сравнение на повече от две групи с опитни резултати е използван one way ANOVA Friedman test тест ($p < 0,05$) за изследване принадлежността на всички измервания към една популация [**Bewick et al., 2004**]. При установена такава принадлежност се прилага теста за повтарящи се измервания Repeated Measures ANOVA за оценка на статистическо достоверно различие в повлияванията на ССА от кумулативното нарастване на концентрацията при концентрация-ефект кривите. Нивото на статистическо достоверно различие – p се задава чрез Bonferroni's Multiple Comparison Test корекция. Броят на препаратите е представен с ***n***.

Резултати

1. **Влияние на papaverine** – спазмолитик, приложим за лечение на спазми на гладката мускулатура (стомашно-чревни, жлъчни, бъбречни и уретерални колики), върху спонтанната съкратителна активност (ССА) на ГМ стомашни корпусни препарати от **морско свинче** и от **плъх**. Графично са показани апроксимации на кривите, като е използвана основната формула на Хил [**Zieliski & Buckner, 1998**], съответно Фиг.1 и 2.

1а. За изследване на цялостното влияние на papaverine при експериментален модел ГМП от **стомах на морско свинче** бе построена концентрация-ефект крива на относителната промяна на средната максимална фазична ССА (Amean) в концентрационния диапазон (10^{-9}÷10^{-4})M (Фиг. 1). За всяко отделно въздействие е формирана контролна група (N), като в нея са включени основни параметри оценяващи ССА на ГМ препарати за период от 5 минути преди началото на всяка апликация. Papaverine достоверно променя фазичната компонента на ССА при концентрация по-голяма от 10^{-7}M, която напълно изчезва при 10^{-4}M. Установяваме концентрационно зависима промяна в Amean с достоверно различие при *Bonferroni's Multiple Comparison Test* за всяко десетократно увеличение на внесеното количество релаксиращ агент в целия изследван концентрационен диапазон с изключение на интервала от 7.10^{-7}M до 10^{-6}M.

За ГМП от стомах на морско свинче (n=10) е определена половината от максималния ефект EC50 за papaverine при концентрация 3.10^{-8}M.



Amean	25%	75%	Mean
N	2,350	2,930	2,672
10^{-9}M	2,400	2,890	2,70
10^{-8}M	1,980	2,380	2,150
7.10^{-8}M	1,150	1,550	1,350
10^{-7}M	0,820	1,31	1,090
7.10^{-7}M	0,450	0,810	,680
10^{-6}M	0,350	,790	0, 50
10^{-5}M	0,020	0,350	0,140
10^{-4}M	0,005	0,010	0

Repeated Measures ANOVA/ Bonferroni's Multiple Comparison Test* /P<0.0001**

N vs 10^{-9}M nsd	N vs 10^{-5}M ***	10^{-8}M vs 10^{-5}M ***	7.10^{-8}M vs 10^{-4}M ***	7.10^{-7}M vs 10^{-5}M ***
N vs 10^{-8}M nsd	N vs 10^{-4}M ***	10^{-8}M vs 10^{-4}M ***	10^{-7}M vs 7.10^{-7}M ***	7.10^{-7}M vs 10^{-4}M ***
N vs 7.10^{-8}M ***	10^{-8}M vs 7.10^{-8}M ***	7.10^{-8}M vs 10^{-7}M ***	10^{-7}M vs 10^{-6}M ***	10^{-6}M vs 10^{-5}M ***
N vs 10^{-7}M ***	10^{-8}M vs 10^{-7}M ***	7.10^{-8}M vs 7.10^{-7}M ***	10^{-7}M vs 10^{-5}M ***	10^{-6}M vs 10^{-4}M ***
N vs 7.10^{-7}M ***	10^{-8}M vs 7.10^{-7}M ***	7.10^{-8}M vs 10^{-6}M ***	10^{-7}M vs 10^{-4}M ***	10^{-5}M vs 10^{-4}M ***
N vs 10^{-6}M ***	10^{-8}M vs 10^{-6}M ***	7.10^{-8}M vs 10^{-5}M ***	7.10^{-7}M vs 10^{-6}M nsd	

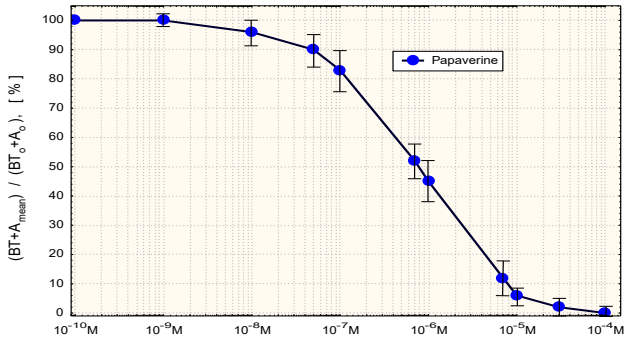
*Фиг.1 Концентрация ефект крива на относителната промяна на средната максимална фазична ССА (Amean) за препарати от корпусната част на стомаха на морско свинче при въздействие с papaverine (10^{-9}÷ 10^{-4})M-горе. Долу – изследване за наличие на концентрационно статистическо достоверно различие (**** означение за P<0.0001**).*

1б. За изследване на цялостното влияние на papaverine при експериментален модел ГМП от **стомах на плъх**, при аналогични експериментални условия, установяваме концентрационно зависима промяна в средната максимална контрактилна активност (ВТ + Amean) с достоверно различие при *Bonferroni's Multiple Comparison Test* за всяко десетократно увеличение на внесеното количество релаксиращ агент (Фиг. 2). Несъществено различими са ефектите при промяна на концентрациите на изследваното лекарствено средство с 30% нараствания от 7.10^{-8}M до10^{-7}M, 7.10^{-7}M до 10^{-6}M, 7.10^{-8}M до10^{-7} M, 10^{-5} M до 3.10^{-5} M.

За ГМП от стомах на плъх (n=9) е определена половината от максималния ефект EC50 за papaverine при концентрация 8.10^{-7}M.

Обсъждане. В резултат на извършените многократни приложения на papaverine (10^{-9}÷10^{-4})M в опити *in vitro* с ГМ препарати от корпусната част на стомах от плъх и от морско свинче построихме концентрация-ефект криви чрез използване на метода на най-малките квадрати MatLab (MatLab Simulation Softwere, Inc, Cambridge, MA, USA) и установихме:

- експериментален модел на изследване действието и ефективността на papaverine 10^{-9}÷10^{-4}M може да се реализира като се използват параметри на ССА на ГМ препарати от плъх и от морско свинче;
- при ГМ препарати отделени от стомах на морско свинче е възможна регистрация на константна честота на съкращение, постоянна тонична компонента и промяна само във фазичната ССА;
- при плъши ГМП е възможна регистрация на доза-зависима промяна във фазична, тонична активност и честота на съкращенията с нарастване на концентрацията на приложения papaverine.



BT + Amean	25%	75%	Mean
N	7,530	8,730	8,172
10^{-9}M	7,450	8,550	8,162
10^{-8}M	7,280	8,380	7,776
7.10^{-8}M	7,001	8,135	7,530
10^{-7}M	6,780	7,870	7,290
7.10^{-7}M	5,450	6,230	5,780
10^{-6}M	5,0350	5,8200	5,350
7.10^{-6}M	2,820	3,350	3,0400
10^{-5}M	2,345	2,710	2,530
3.10^{-5}M	0,614	0,710	0,670
10^{-4}M	0,135	0,091	0,110

Repeated Measures ANOVA/ Bonferroni's Multiple Comparison Test /P<0.0001*

N vs10^{-9}M nsd	N3.10^{-5}M ***	10^{-8}M10^{-4}M ***	10^{-7}M 10^{-6}M ***	10^{-6}M10^{-5}M ***
N10^{-8}M nsd	N10^{-4}M ***	7.10^{-8}M10^{-7}M nsd	10^{-7}M 10^{-5}M ***	7.10^{-6}M10^{-5}M nsd
N7.10^{-8}M ***	10^{-8}M7.10^{-8}M ***	7.10^{-8}M7.10^{-7}M ***	10^{-7}M3.10^{-5}M ***	10^{-6}M10^{-4}M ***
N10^{-7}M ***	10^{-8}M10^{-7}M ***	7.10^{-8}M10^{-6}M ***	10^{-7}M10^{-4}M ***	10^{-5}M3.10^{-5}M ***
N7.10^{-7}M ***	10^{-8}M7.10^{-7}M ***	7.10^{-8}M10^{-5}M ***	7.10^{-7}M10^{-6}M nsd	10^{-5}M10^{-4}M ***
N10^{-6}M ***	10^{-8}M10^{-6}M ***	7.10^{-8}M10^{-4}M ***	7.10^{-7}M10^{-5}M ***	
N10^{-5}M ***	10^{-8}M10^{-5}M ***	10^{-7}M7.10^{-7}M ***	7.10^{-7}M10^{-4}M ***	

*Фиг.2. Концентрация ефект крива на относителната промяна на средната максимална контрактилна активност (BT+Amean) за препарати от корпусната част на стомаха на плъх при въздействие с papaverine ($10^{-9} \div 10^{-4}$)M - горе. Долу – изследване за наличие на концентрационно статистическо достоверно различие (***** означение за P<0.0001**).*

Заключение. Изчислената разлика в EC50 за двата експериментални модела е доказателство за проява на селективно действие на papaverine при различните животински видове, факт, който трябва да отчита при биологични експерименти, използващ papaverine като референтно средство в тест за наличие на биологична активност.

Литература.

Golenhofen K. Die myogene Basis der glattmuskulären Motorik. Klinische Wochenschrift **1978**; 56(5): 211-224; **Zagorchev** P, Apostolova E, Kokova V, Peychev L. Activation of KCNQ channels located on the skeletal muscle membrane by retigabine and its influence on the maximal muscle force in rat muscle strips. NaunynSchmiedeberg's Arch Pharmacol **2016**; 389(4): 439-446. **Aickin** M, **Gensler** H. Adjusting for Multiple Testing when Reporting Research Results: The Bonferroni vs Holm Methods. Am J Public Health **1996**; 86(5): 726-728; **Bewick** V, Cheek L, Ball J. Statistics review 9: one-way analysis of variance. Crit Care **2004**; 8(2): 130-136; **Zieliski** P, Buckner S. Analyst **1998**; 123: 1661-1668.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ОЦЕНКА ЕФЕКТИВНОСТ НА PAPAVERINE В ДВА ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ МОДЕЛА (GUINEA PIG И RAT)

Пламен Загорчев[1], Илияна Стефанова[1], Стоянка Николова[2]
[1]Катедра по медицинска физика и биофизика, Фармацевтичен факултет, Медицински университет Пловдив; [2]Катедра Органична химия, Химически факултет, ПУ „ Паисий Хилендарски“

EVALUATE THE EFFECTIVENESS OF PAPAVERINE IN TWO EXPERIMENTAL MODELS (GUINEA PIG AND RAT)

Plamen Zagorchev[1], Iliyana Stefanova[1], Stoyanka Nikolova[2]
[1]Department of Medical Physics and Biophysics, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv; [2]Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Plovdiv "Paisii Hilendarski"

Abstract
In the current context drug information is extensive and difficult to capture in detail. For rational handling of drug substances it is necessary to know their main effect and on isolated smooth muscles of different animal species used in experimental medicine. For this purpose in two experimental models, a comparative assessment of the effectiveness of papaverine on the parameters of spontaneous contractile activity (phase, tonic activity and frequency) on gastric smooth muscle of guinea pig and rat was made. Comparison of the two experimental protocols following the administration of papaverine ($10^{-9}\div10^{-4}$) M is advantageous for the experimental model based on rat stomach preparations composition due to a dose-dependent change and all three assessment parameters. When comparing the spasmolytic action of an unknown or newly synthesized agent an experimental model based on rat stomach preparations is sufficient if the latter has activity commensurate with that of papaverine. In non-very effective spasmolytics it is appropriate to use guinea-pig smooth muscle preparations because of the more pronounced sensitivity - 40% change in the mean amplitude for the concentration range ($10^{-9}\div10^{-7}$) M compared to only 18% reduction in the effect on preparations from a rat. The models are applicable in the study of papaverine-like drugs in experimental medicine, depending on the specificity of the response to a phase an/ or tonic component of spontaneous contractile activity.
Key words: smooth muscles, papaverine, decreasing activity

Увод

In vitro методите са приложими за изследване на потенциална биологична активност на новосинтезирани молекули. Независимо, че резултатите от тези анализи не могат да се пренесат директно в *in vivo* условия, интерпретацията им е предпоставка за следваща стъпка – изследвания върху опитни животни и на по-късен – приложение в клиника. Съществуват редици изследвания на papaverine и негови производни върху гладки мускули, но все още липсват детайлни данни, сравняващи смазмолитичната му активност

върху изолирани препарати от различни животински видове. Това препятства избора на подходящ обект на изследване (морско свинче или плъх) при проследяване на странични ефекти на вече известни лекарствени средства, натурални продукти и новосинтезирани вещества като потенциални негови новативни аналози.

Цел

Да се изследва сравнително специфичното влияние на papaverine *in vitro* върху спонтанната съкратителна активност (ССА) на гладкомускулни препарати (ГМП) от плъх и от морско свинче.

Регистриране на механична активност на изолирани гладки мускули

В *in vitro* експериментите бяха използвани ГМП от мъжки плъхове порода Wistar с тегло 280-320 g и от мъжки морски свинчета с тегло 350-400 g. Стриктно бяха спазени международно установените принципи за работа с опитни животни (директива 86/609/EEC). ГМП с дължина 12-13 mm и ширина 1.0-1.1 mm бяха дисекцирани циркулярно, без да се нарушава целостта на стомаха и изометрично фиксирани в индивидуални органни бани съдържащи 15 mL модифициран разтвор на Кребс [**Fang et al., 2003**]. По време на експеримента тъканата вана беше непрекъснато аерирана със смес от 5% CO_2 и 95% O_2, като температурата на банята беше поддържана 35.5 ± 0.2°C. Регистрацията на механичната активност бе осъществена по изометричен метод (TRI 201, LSi LETICA; Pnlab s.l., Barcelona, Spain). Честотата се измерваше в брой контракции на min (min^{-1}), а амплитудата – в mN. Основната тонична компонента (ТК), честота, (Fr) и амплитуда (Amean) се анализираха след равновесен период от 5 min. Тези стойности се определяха като базисни за по-нататъшен сравнителен анализ.

Въздействия върху ГМП бяха направени с papaverine, произведен от Sigma. Субстанциите, използвани за приготвяне на разтвора на Кребс бяха произведени от Merck (Darmstadt, Germany).

Статистическа обработка на резултатите

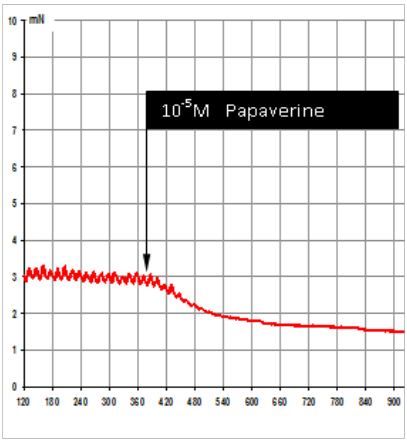
Посредством Wilcoxon signed rank test бе оценено статистическо достоверно различие в модулираната ССА от нарастващи концентрации papaverine при построяване на концентрация-ефект кривите, с ниво на статистическо достоверно различие $p < 0,01$. При сравнение на повече от две групи с опитни резултати е използван one way ANOVA Friedman test тест ($p < 0,05$) за изследване принадлежността на всички измервания към една популация [**Bewick et al., 2004**]. Нивото на статистическо достоверно различие – p се задава чрез Bonferroni's Multiple Comparison Test корекция [**Aickin & Gensler, 1996**].

Резултати:

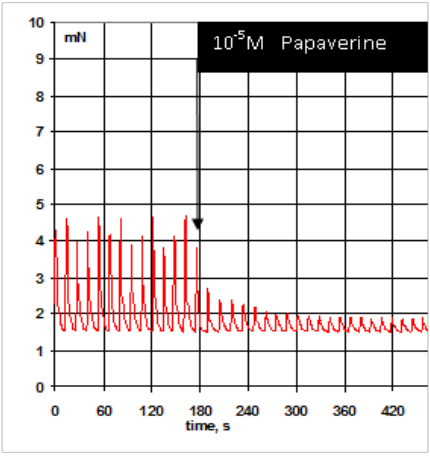
1.Влияние на 10^{-5}M papaverine – спазмолитик, приложим за лечение на спазми на гладката мускулатура (стомашно-чревни, жлъчни, бъбречни и уретерални колики), върху ССА на ГМ стомашни корпусни препарати от **плъх** (Фиг. 1а) и от **морско свинче** (Фиг. 1б).

1а. За изследване на **ефекта на papaverine върху ССА на ГМ от плъх** *in vitro* са проведени 19 експеримента с отделяне на 55 гладкомускулни ивици като е проследявана промяната на фазичната и тонична контрактилна активност. Типичен единичен ефект е показан на фиг. 1а. Аналитично представяне на относителната промяна в механичната дейност на ГМ бе оценена чрез измерване на средна стойност и съответно 25%; 75% персентили [**Motulsky**, **2010**] за базален тонус (BT); средна амплитуда и базален тонус (A_{mean}+ BT); честота (Fr), при ниво на достоверност $p < 0,01$ оценена с Wilcoxon signed rank test (Фиг. 1в). Отчитаме близо 60% намаление в тоничната компонента, редуциране амплитудата и честотата на фазичните съкращения до пълното им затихване след период от 150 секунди (Фиг. 1а).

(1а) препарат от плъх



(1б) препарат от морско свинче



(1в)	Ефект на 10^{-5}M **Papaverine**		
	средна стойност	**персентили**	
		25%	**75%**
BT	0,58	0,57	0,59
A_{mean}+ BT	0,48	0,45	0,49
Fr	**0**	**0**	**0**

(1г)	Ефект на 10^{-5}M **Papaverine**		
	средна стойност	**персентили**	
		25%	**75%**
BT	0,98	0,97	0,99
A_{mean}+ BT	0,43*	0,42*	0,43*
Fr	**0,98**	**0,9**	**0,99**

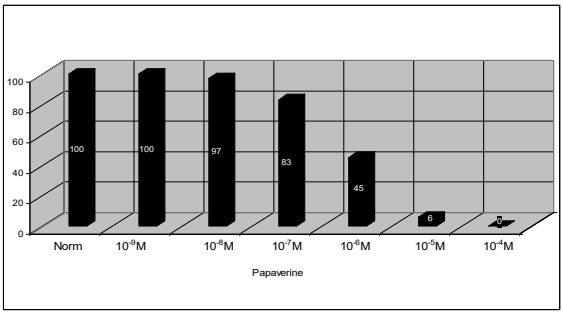
Фигура 1. Въздействие с 10^{-5} M Papaverine върху ГМ стомашни корпусни препарати от плъх (а) и морско свинче (б); относителна промяна в средната стойност на параметрите на ССА и оценка на статистически достоверната разлика за двата вида препарати(в; г) чрез Wilcoxon signed rank test $p < 0,01$ (*).

1б. Ефекта на Papaverine върху ССА на ГМ от морско свинче е проследен в 9 експеримента с 34 гладкомускулни ивици като отново е отчитана промяната на фазичната и тонична контрактилна активност. Експериментален запис и аналитичното представяне на резултатите е показан на фиг. 1б и 1г. Тоничната компонента на съкращението – BT остава непроменена след въздействие с 10^{-5} M papaverine за разлика от експериментите с плъхове. Без статистически достоверна промяна остава и честотата на фазичните съкращения, при които наблюдаваме относително намаление подобно на това при експериментите с плъхове.

2.За изследване на цялостното **влияние на papaverine върху ГМП лекарството бе приложено в концентрационния диапазон (10^{-9}÷10^{-4})M и за двата вида експериментални животни.** Контролна група (N) е формирана за всяко отделно въздействие, като в нея са включени основни параметри оценяващи ССА на ГМ препарати за период от 5 минути преди началото на всяко въздействие. В резултата от проведен в последствие *Bonferroni's Multiple Comparison Test* е потвърдена концентрационна зависимост при прилагането на Papaverine в целия изследван концентрационен диапазон.

2а. Процентна промяна на фазична компонента на ССА на ГМ препарати от стомах на плъх, след въздействие с (10^{-9}÷10^{-4})M papaverine е представена на фиг. 2. Направеният статистически анализ на относителната промяна в BT, средната амплитуда и честота показва наличие на статистическо достоверно различие с $p < 0,01$ за първите два параметъра при всички изследвани концентрации. При концентрации 10^{-7}M, 10^{-6}M, 10^{-5}M е

на лице и намаление в честотата на съкращението, като при най високи концентрации периодичността на контракциите изчезва и отчитаме наличие само на силно редуцирана тонична активност.



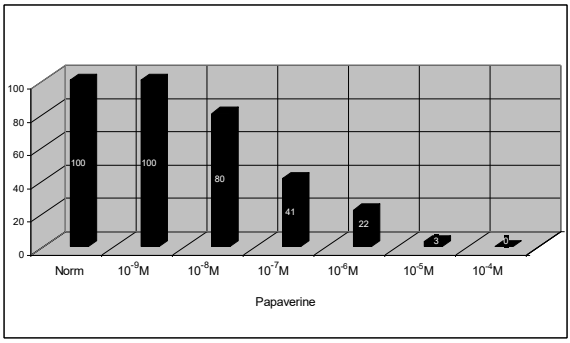
	10^{-8}M			10^{-6}M			10^{-5}M			10^{-4}M		
	BT	A_{mean}+ BT	Fr	BT	A_{mean}+ BT	Fr	BT	A_{mean} + BT	Fr	BT	A_{mean} + BT	Fr
Mean	0,97	0,96	1	0,46	0,63	0,80	0,09	0,10	0,71	0,05	0,04	0
25%	0,95	0,95	1	0,45	0,60	0,75	0,07	0,09	0,65	0,04	0,04	0
75%	0,98	0,97	1	0,47	0,65	0,80	0,10	0,12	0,78	0,06	0,05	0

Фиг. 2 Процентна промяна на фазичната компонента на ССА на ГМ препарати от стомах на плъх, след въздействие с Papaverine (10^{-9}÷10^{-4})M – горе. Долу статистически анализ на наблюдаваните ефекти с отчитане промените при трите компоненти на гладкомускулното съкращение.

2б. При Фиг. 3 е представена **процентна промяна на средна амплитуда на фазична контрактилна активност на ГМ препарати от стомах на морско свинче**, след въздействие с (10^{-9}÷10^{-4})M papaverine. Статистическият анализ на относителната промяна в базалтния тонус, средната амплитуда и честота показва наличие на статистическо достоверно различие с $p < 0,01$ единствено при средната амплитуда.

Обсъждане

В резултат на извършените многократни приложения на papaverine (10^{-9}÷10^{-4})M в опити *in vitro* с ГМ препарати от корпусната част на стомаха на плъх и морско свинче установихме доза зависима промяна с нарастване на концентрацията на приложения лекарствен продукт на основните параметри на ССА (фазична, тонична активност и честота на съкращения) при препарати от плъх; константна честота на съкращение, постоянна тонична компонента и промяна само при фазичната ССА на препарати от морско свинче. При сравнение на двата експериментални протокола предимството е в полза на експерименталния модел базиран на препарати от корпусната част на стомаха на плъх поради дозозависима промяна и на трите параметъра за оценка на ССА. Следователно ГМ препарати и от двата типа лабораторни животни могат да се използват за илюстриране и оценяване биологичния ефект на спазмолитика.



	10^{-8}M			10^{-6}M			10^{-5}M			10^{-4}M		
	BT	A_{mean}+ BT	Fr	BT	A_{mean}+ BT	Fr	BT	A_{mean}+ BT	Fr	BT	A_{mean}+ BT	Fr
Mean	0,99	0,81	1	0,96	0,23	1	0,98	0,04	1	0,96	0,00	1
25%	0,97	0,80	1	0,95	0,20	1	0,97	0,04	1	0,95	0,01	1
75%	0,99	0,82	1	0,97	0,24	1	0,99	0,05	1	0,97	0,02	1

Фиг.3. Процентна промяна на фазичната компонента на ССА на ГМ препарати след въздействие с (10^{-9}M÷10^{-4}M) Papaverine – горе. Долу - изследване на концентрационна статистически значима разлика.

Заключение

Моделите са приложими при изследване на папавериноподобни лекарства в експерименталната медицина в зависимост от спецификата на повлияване на фазична и/или тонична компонента на ССА. При сравнение на спазмолитично действие на непознат или новосинтезиран агент е достатъчен експериментален модел базиран на препарати от корпусната зона на плъх, ако последният има активност съизмерима с тази на papaverine. При не особено ефективни спазмолитици е подходящо използването на ГМ препарати от морско свинче поради по-изразената чувствителност – 40% промяна на средната амплитуда за концентрационния диапазон 10^{-9}M ÷10^{-7}M в сравнение с едва 18% редуциране на ефекта при препарати от плъх.

Литература: Fang W, Tian-Zhen Z, Wei L, Song-Y Q, Di-Ying H. Action of progesterone on the contractile activity of isolated gastric strips in rats. World J Gastroenterol, **2003**; 9, 775-778; **Bewick** V, Cheek L, Ball J. Statistics review 9: one-way analysis of variance. Crit Care, **2004**; 8(2): 130-136; **Aickin** M, Gensler H. Adjusting for Multiple Testing when Reporting Research Results: The Bonferroni vs Holm Methods. Am J Public Health, **1996**; 86(5): 726-728; **Motulsky** H. Intuitive Biostatistics: Oxford University Press, **2010**; 159-168.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

МОРФОМЕТРИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА МАКСИЛАРНИЯ СИНУС ВЪРХУ ТРУПНИ ПРЕПАРАТИ

Елена Божикова[1], Николай Узунов[2], Таня Китова[1], Нина Йотова [1]
[1] Медицински университет- Пловдив,
Катедра анатомия, хистология и ембриология
[2] Медицински университет- Пловдив,
Катедра Лицево- челюстна хирургия

MORPHOMETRIC STUDY OF MAXILLARY SINUS ON CADAVERS

Elena Bozhikova[1], Nikolay Uzunov[2], Tanya Kitova[1], Nina Yotova[1]
[1]Medical University – Plovdiv, Department of anatomy, histology and embryology
[2]Medical University – Plovdiv, Department of maxillofacial surgery

Abstract
The assessment of maxillary sinus morphology plays a key role in the pre-operative planning, surgery and follow-up of maxillary sinus floor elevation procedures for treatment of the edentulous distal maxilla with dental implants
Aim: The purpose of the present study was to determine the linear dimensions and volume of the maxillary sinus.
Material and methods: Thirty-one cadaver half heads were dissected at the Department of Anatomy, histology and embryology of the Medical University of Plovdiv, Bulgaria. The specimens were stored in 40% formalin for 1-3 months. The vertical, anteroposterior, and medio-lateral dimensions of the sinus were measured with an electronic caliper. The volume was assessed by measuring the amount of PVP/VA co-polymeric gel injected in the sinus with a graduated syringe.
Results: The maxillary sinuses were distributed into three groups in accordance to the volume: small (Vol ≤ 9 cm^3), medium (Vol = 10-15 cm^3) and large (Vol ≥ 16 cm^3); mean 11,7 cm^3. The vertical dimension varied between 10,98 mm and 39,14 mm (mean = 24,05±6,3 mm); the antero-posterior – between 14,27 mm and 42,09 mm (mean = 28,65±7,2 mm) and the medio-lateral – between 11,38 mm and 36,19 mm (mean = 20,08 ± 5,04 mm).
Conclusion: The evaluation of maxillary sinus volume and linear dimensions is essential in maxillary sinus floor elevation surgery. Their preoperative assessment determines the degree of sinus pneumatization of the distal maxilla. Postoperative changes in their values are indicative for implant osseointegration, the fate of the bone graft and the progression sinus pneumatization
Key words: maxillary sinus, dimensions, volume, cadavers

Въведение

Морфологията на максиларния синус играе съществена роля в ендоскопската сино-назална хирургия и оралната имплантология. Близостта на МС с орбитата, носна и УК, птеригопалатинална и инфратемпорална ямки определя голямото му клинично значение.

Определянето на размерите и обема на максиларния синус (МС) е от съществено значение за лечението на частичното и тоталното обеззъбяване на горната челюст със ЗИ. Предварителната оценка на тези параметри играе важна роля и за провеждането на ендодонтски и ортодонтски манипулации на горната челюст, за оценка на количеството костно вещество, необходимо за провеждане на операции за повдигане на пода на синуса, както и за правилното лечение на синусовата патология.

Целта на настоящето изследване е да се определят линейните размерите и обема на МС.

Материали и методи

Измерванията са направени върху трупни глави (31 препарата), дисецирани в катедрата по Анатомия, хистология и ембриология към Медицински университет- Пловдив. Главите са консервирани в течност, съставена от 96 ° денатуриран алкохол (2 л.), 36% формалдехид (300 мл), глицерол (2 л), карбол (500 мл.) и 5 л. вода за период от 1-3 месеца. Препаратите бяха подготвени след предварително разрязване на главите по сагиталната ос. Достъпът до синусовата кухина беше осъществен през предната или медиална стена на синуса. Измерени са височината, преднозадният и медиолатералният размери на синуса посредством електронен шублер RoHS, на фирмата KWB. Шублерът се захранва от батерия 1,45 V. Точността на уреда е 0,02 мм, скоростта на измерване е 1,5 м/сек, а оптималната работна температура 5°- 40°C. Данните от електронния шублер могат да бъдат отчетени в мм или инчове. Измерените линейните размери на МС са отчетени в мм. Морфометрията на обема на МС е реализирана с PVP/VA кополимерен гел, разреден с вода в съотношение 1 към 1,5. Гелът е аплициран директно в синусовата кухина посредством спринцовка, отчитайки използваното количество. Всички данни са обработени статистически посредством IBM SPSS Statistics, Version 19.

Резултати

Поради недостатъчно данни полът и възрастта на трупните препарати не бяха определени. Не са сравнявани измерените стойности за десен и ляв МС поради преобладаване на левите препарати. В 10 от случаите липсваха горните странични зъби, а в останалите случаи те бяха налице.

Табл. 1 Разпределение на МС по групи в зависмост от обема.

групи	*n*	*%*
≤9	8	25,8
9-15	16	51,6
≥16	7	22,6
общо	31	100,0

След обработката на получените стойности за обема, МС бяха разделени в три групи: малък (Vol ≤ 9 cm^3), среден (Vol= 10-15 cm^3) и голям синус (Vol ≥ 16 cm^3). Малки синуси бяха установени в 8 случая (25,8%), средни- в 16 случая (51,6%), големи- в 7 случая (22,6%). Обемът варира от 4 до 19 cm^3. Данните са посочени в табл. 1.

Вертикалните размери варират между 10,98 mm и 39,14 mm (средна стойност = 24,05±6,3 mm); предно-задният– между 14,27 mm и 42,09 mm (средна стойност = 28,65±7,2 mm), а медио- латералният– между 11,38 mm and 36,19 mm (средна стойност = 20,08 ± 5,04 mm). Обемът на МС варира между 4 и 19 $см^3$. Средният обем на МС е 11,7 $см^{3.}$ (табл. 2 и 3).

Табл. 2 Стойности на измерените параметри, независимо от групата

	N	Min	Max	Mean	Std. Dev
medio-lateral	31	11,38	36,19	20,0790	5,04462
antero-posterior	31	14,27	42,09	28,6487	7,20076
vertical	31	10,98	39,14	24,0484	6,29915
volume	31	4,00	19,00	11,6290	3,97904

Valid N	31				

Groups		medio-lateral	antero-posterior	vertical	volume
<10	Mean	18,4287	25,2613	18,5163	6,0625
	N	8	8	8	8
	Std. Dev	4,24439	6,15306	4,71004	1,26597
10-15	Mean	19,3144	26,5688	23,9725	12,3125
	N	16	16	16	16
	Std. Dev	3,01122	5,67603	4,68031	1,57982
>15	Mean	23,7129	37,2743	30,5443	16,4286
	N	7	7	7	7
	Std. Dev	7,93466	4,57214	5,26312	1,27242
Total	Mean	20,0790	28,6487	24,0484	11,6290
	N	31	31	31	31
	Std. Dev	5,04462	7,20076	6,29915	3,97904

Табл. 3 Средни стойности на измерените параметри по групи

При изследване степента на корелация между обема и размерите на МС за всички групи се установи, че обемът на синуса е в най-голяма зависимост от вертикалния и предно-задния размер и в по-малка от медиолатералния (табл. 4).

		vertical	medio-lateral	volume	antero-posterior
vertical	Pearson Correlation	1	,546**	,695**	,516**
	Sig. (2-tailed)		,001	,000	,003
	N	31	31	31	31
medio-lateral	Pearson Correlation	,546**	1	,387*	,363*
	Sig. (2-tailed)	,001		,032	,045
	N	31	31	31	31
volume	Pearson Correlation	,695**	,387*	1	,563**
	Sig. (2-tailed)	,000	,032		,001
	N	31	31	31	31
antero-posterior	Pearson Correlation	,516**	,363*	,563**	1
	Sig. (2-tailed)	,003	,045	,001	
	N	31	31	31	31

Табл. 4 Степен на корелация между различните параметри

Дискусия

След екстракция на зъбите настъпва алвеоларна атрофия, която в областта на латераланата максила е съпроводена и с пневматизация на МС (Sharan, 2008; Van den Bergh, 1998). Подът на синуса е разположен в непосредствена близост с корените на горните премолари и молари. Това определя посоката на разпространение на денталните инфекции в МС и влияе върху диагностиката и планирането на ЗИ, ендодонтското, ортодонтското и хирургичното лечение (Kwak, 2004).

Получените данни от нашето изследване се потвърждават от редица други автори. Намеренят от нас среден обем от 11,7 cm^3 е сходен със стойностите на средния обем, установени в предишни проучвания (Gosau, 2009; Uchida, 1998).

В своите изследвания Jasim et al, 2013 са посочили среден обем от 22,9- 23,98 см3 в зависимост от пола, а Park et al, 2000 посочват среден обем от 21, 9 см3. Тези стойности на средния обем значително надвишават тази, намерена от нас. Една от причините за това несъответствие може да бъде различният метод на изследване.

Установеният от нас най-голям процент среден клас синуси (51,6%) се потвърждава и от други автори (Gosau, 2009; Kim, 1962).

Получените от нас средни стойности за преднозадния, медиолатералния размери и височината са сходни с тези получени от Uchida, 1998, с изключение на стойностите за височината. Нашите данни за тези размери обаче са със значително по-малки стойности в сравнение с изследванията, проведени от Jasim et al и Park et al.

По отношение на корелацията между обема на МС и неговите линейни размери данните, представени в настоящата статия, се потвърждават и от тези, получени от други автори[4,11].

Заключение

Проведеното от нас изследване на размерите на МС и неговия обем показва, че е необходимо задълбочено проучване на морфологичните особености на синуса. Предварителната оценка на размерите и обема са от съществено значение за провеждане на оперативни интервенции, свързани с повдигане на пода на синуса. Те могат да бъдат използвани за ориентиране в предполагаемата степен на пневматизация на МС след загуба на горните странични зъби, както и за разпространението на инфекциите от горните зъби към синусовата кухина.

Литература

1. Gosau M, Rink D, Driemel O, Draeurt FG. Maxillary sinus anatomy: A cadaveric study with clinical implication. Anat Rec, 2009;292(3):352-4
2. Jasim HH, Jamal AA. Computed tomographic measurment of maxillary sinus volume and dimension in correlation to the age and gender (comparative study among individuals with dentate and edentulous maxilla). J Bagh Coll Dent. 2013;25(1):87–93
3. Kim GR. A morphological study of the paranasal sinuses in Koreans. Yonsei Med J 1962;3:11-7
4. Kwak HH, Park HD, Yoon HR, Kang MK, Koh KS, Kim HJ. Topographic anatomy of the inferior wall of the maxillary sinus in Koreans. Int J Oral Maxillofac Surg, 2004;33:382-388
5. Park CH, Kim KD, Park CS. Measurement of maxillary sinus volume using Computed Tomography. Korean J Oral Maxillofac Radiol, 2000;30(1):63-70
6. Sharan A, Madjar D. maxillary sinus pneumatization following extractions: a radiographic study. Int J Oral Maxillofac Implants, 2008;23(1):48-56.
7. Uchida Y, Goto M, katsuki D & Akioshi T. A cadaveric study of maxillary sinus size as an aid in bone grafting of maxillary sinus floor. J Oral Maxillofac Surg 1998;56:1158-63
8. Van den Bergh, JP, ten Bruggenkate CM, Krekeler G, Tuinzing DB. Sinus floor elevation and grafting with autogenous bone from the iliac crest. Clinical Oral Implants Research, 1998;9:429–435

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ТЕМПЕРАМЕНТ И ХАРАКТЕР ПРИ ПАЦИЕНТИ С БИПОЛЯРНО АФЕКТИВНО РАЗСТРОЙСТВО

Мария Стоянова[1], Росица Якимова[2], Лъчезар Хранов[2]
[1] Център за психично здраве "Проф. Н. Шипковенски", София, България
[2] Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия "Св. Наум", София, България

TEMPERAMENT AND CHARACTER IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER

Maria Stoyanova[1], Rossitza Iakimova[2], Luchezar Hranov[2]
[1] Mental health centre "Prof. N. Shipkovenski", Sofia, Bulgaria
[2] University multiprofile hospital for active treatment in neurology and psychiatry "Sveti Naum", Sofia, Bulgaria

Abstract
Introduction: It is still controversial whether patients with bipolar disorder (BD) have typical temperament/character traits.
Aim: To find out whether patients with BD differ from healthy controls (HC) in respect to particular temperament or character traits.
Material and methods: 50 patients with DSM-IV BD I in manic/mixed or depressive episode and 25 demographically matched healthy controls were assessed by the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-21), Young Mania Rating Scale (YMRS) and the Temperament and Character Inventory (TCI). The study protocol was approved by the local ethics committee.
Results: Our results revealed that BD patients have significantly higher harm avoidance score (p=0,016) and significantly lower self-directedness score than HC (p=0,003). Only BD patients in manic/mixed episode had significantly higher self-transcendence score (p=0,006) as well as higher novelty seeking score in comparison to HC. A significant positive correlation between the HAM-D score and the harm avoidance score (p<0,001) as well as a significant negative correlation between the HAM-D score and the novelty seeking score (p=0,003) and the self-transcendence score (p=0,026) was observed. Additionally, the YMRS score was positively correlated with the novelty seeking score (p=0,001), the self-directedness score (p=0,026) and the self-transcendence score (p=0,001) and negatively correlated with the harm avoidance score (p<0,001).
Conclusion: According to our results BD patients in depression are more harm-avoidant and less self-directed in comparison to HC whereas BD patients in manic/mixed episode have higher novelty seeking and self-transcendence scores than HC. Further research in BD patients in remission is needed to show whether these temperament/character characteristics are state or trait dependent.

Keywords: temperament, character, bipolar affective disorder

Въведение

Според психобиологичния модел на Cloninger личността се формира от динамичното взаимодействие на темперамента и характера (Cloninger, 1993). Темпераментът отразява индивидуалните различия в реактивността, интензитета и продължителността на отговора спрямо базисни емоционални стимули, свързани със страх, гняв, отвращение и силно желание (Cloninger, 1993), докато характерът отразява индивидуалните различия по отношение на ценности и цели (Cloninger, 1999). Темпераментът се унаследява в умерена степен и е относително стабилен във времето (Goldsmith, 1987), докато характерът се формира постепенно в отговор на различни социо-културални влияния (Cloninger, 1999).

Връзката между темперамента и биполярното афективно разстройство (БАР) е обект на интерес още от времето на Крепелин. По-нови изследвания в тази област приемат, че абнормности в темперамента подлежат биполярността и в поколенията се предава не самият биполярен синдром, а вариации в темперамента, при което екстремните отклонения в темперамента се свързват с повишен риск от БАР (Akiskal, 1992; Akiskal, 1995; Akiskal, 1996). Според съвременните схващания личността представлява поведенчески маркер на БАР (Angst, 2000) и оказва влияние върху клиничната изява и прогнозата на заболяването (Akiskal, 1983), а афективните епизоди в хода на болестта модифицират личността (Akiskal, 1983).

Темпераментовият и характеров въпросник е самооценъчен инструмент, създаден в съответствие с психобилогичния модел на Клонингер, който оценява общо седем личностови димензии - четири темпераментови: търсене на новости (NS), предпазливост (HA), зависимост от възнаграждения (RD) и настойчивост (P) и три характерови: самостоятелност (SD), кооперативност (C) и трансцендентност (ST) (Cloninger, 1993). Изследвания, сравняващи отделните темпераметови/характерови димензии при пациенти с БАР и здрави контроли (ЗК) установяват разнообразни резултати. По отношение на темперамента някои автори намират, че спрямо ЗК пациентите с БАР имат по-високи резултати на димензията предпазливост и търсене на новости (Young, 1995; Evans, 2005), докато други демонстрират по-високи резултати на димензията зависимост от възнаграждения (Osher, 1996). По отношение на характера Osher и сътр. намират по-ниски резултати при биполярните пациенти единствено на димензията настойчивост, докато редица други автори демонстрират, че спрямо ЗК пациенти с БАР имат по-ниски резултати на димензията целенасоченост и кооперативност (Engstrom, 2004; Evans, 2005; Nery, 2009). Причините за тези резултати вероятно са свързани с хетерогенността на изследваните пациенти (с афективен епизод или еутимия), обединяването на пациенти с БАР I и БАР II в една група, включването на вътреболнични и амбулаторни пациенти и липсата на контрол за ковариати като демографски показатели и афективна симптоматика. Детайлното описание на личностовите характеристики при пациенти с БАР е необходимо за идентифицирането на черти, които биха подпомогнали цялостното разбиране на разстройството. Освен това изследването на темпераментовите/характерови димензии при биполярни пациенти има съществено терапевтично приложение, тъй като по литературни данни димензиите предпазливост, зависимост от възнаграждения и самостоятелност оказват значимо влияние върху терапевтичния отговор и могат да са полезни при изграждането на ефективен план на лечение (Joyce, 2007). В допълнение установяването на определени типични за заболяването черти би дало възможност за последващо използване на този алтернативен фенотип в рамките на генетични анализи.

Цел на изследването беше да установим дали пациенти с БАР по време на афективен епизод се различават от ЗК по определени темпераментови/характерови черти и дали актуалната афективна симптоматика оказва значимо влияние върху личностовите димензии. Предвид ограниченият брой изследвания относно влиянието на броя афективни епизоди върху

различните темпераментови/характерови димензии искахме също така да проверим дали пациентите с малък брой афективни епизоди се различават значимо по отношение на отделните показатели от TCI спрямо пациентите с голям брой афективни епизоди.

Материал и методи

Изследвани бяха 50 пациента с БАР I по време на афективен епизод според критериите на Диагностичния и статистически наръчник (DSM-IV) на Американската психиатрична асоциация и 25 здрави контроли. В изследването не бяха включени лица с актуална злоупотреба с психоактивни вещества (ПАВ) или анамнеза за злоупотреба с ПАВ през последните 12 месеца. Всички участници бяха оценени със скалата на Hamilton за оценка на депресивни симптоми (HAM-D-21) (Hamilton, 1960), скалата на Young за оценка на манийни симптоми (YMRS) (Young, 1978) и самооценъчния темпераментов и характеров въпросник на Cloninger (Cloninger, 1993). Всички участници бяха включвани в проучването след предварително подписана форма за информирано съгласие. Дизайнът на проучването беше предварително одобрен от етичната комисия към УМБАЛНП „Св. Наум“.

Статистически анализ

За проверка на формата на честотното разпределение беше използван One-Sample Kolmogorov-Smirnov test. Количествените променливи с нормално разпределение при две независими групи бяха сравнени с t-test. За данни с форма на честотното разпределение, различна от формата на нормалното разпределение, беше използван Mann-Whitney test. За изследване на зависимости между описателни данни беше използван Chi-square test. За проверка за равенство на средните на повече от две независими групи беше използван еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA). За проверка на равенство на средните на повече от две независими групи при отчитане влиянието на допълнителни променливи беше използван анализ на ковариациите (ANCOVA). За изследване на връзката между две количествени променливи с нормално разпределение беше изчислен корелационен коефициент на Пиърсън. Избраното критично ниво на значимост беше $\alpha = 0,05$. За обработка на данните беше използван специализираният статистически пакет Statistical Package for Social Sciences (SPSS) версия 13.0.

Резултати

Демографски показатели и афективна симптоматика

Оценени бяха 50 пациента с БАР (средната възраст 46,92±12,53) и 25 ЗК (средна възраст 46,24±14,48). Между групите не беше установена статистически значима разлика по показателя възраст ($t(73)=0,21$; $p=0,834$). В групата на пациентите процентът на жените беше 76% (n=38), а в групата на здравите контроли - 64% (n=16). Изследваните групи не се различаваха значимо по половото си разпределение ($p=0,275$). Между изследваните групи обаче беше налице статистически значима разлика по отношение на нивото на образование ($p=0,002$). (Таблица 1). 25 от пациентите с БАР бяха с депресивен епизод (средна оценка по HAM-D-21 24,6±4,34 и средна оценка по YMRS 2,76±1,92), а останалите пациенти бяха с маниен/смесен епизод (средна оценка по HAM-D-21 11,8±9,4 и средна оценка по YMRS 23,44±4,09). Нито един от пациентите нямаше коморбидна диагноза злоупотреба или зависимост от ПАВ.

Таблица 1. Основни демографски показатели

Показател	БАР n = 50	БАР-М/СЕ n = 25	БАР-ДЕ n = 25	ЗК n = 25	P
<u>възраст, г.</u>					
средна	46,92	44,24	49,60	46,24	= 0,834 α
SD	12,53	13,65	10,91	14,48	= 0,349 β
<u>пол, n (%)</u>					
жени	38 (76,0)	19 (76,0)	19 (76,0)	16 (64,0)	= 0,275 α
мъже	12 (24,0)	6 (24,0)	6 (24,0	9 (36,0)	= 0,551 β
<u>образование, г.</u>					
средна	13,98	14,44	13,52	15,48	= 0,002 α
SD	2,12	1,98	2,20	1,45	= 0,002 β

α – сравнението е между БАР (БАР-М/СЕ + БАР-ДЕ) и ЗК
β – сравнението е между БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ и ЗК

Темпераментов и характеров възпросник на Cloninger

Анализът на данните показа, че в сравнение със ЗК пациентите с БАР имаха значимо по-висок резултат на дименсията предпазливост (t(73,0)= -2,461; p=0,016) и сигнификантно по-нисък резултат на дименсията самостоятелност (t(73,0)=3,020; p=0,003). За групата на пациентите по-висок беше и резултатът на дименсията трансцендентност, но разликата не достигна ниво на значимост (t(73,0)= -1,811; p=0,074) (Таблица 2).

Таблица 2. Сравнение на резултата от TCI между групата на пациентите с БАР и ЗК

Показател	БАР	БАР-М/СЕ	БАР-ДЕ	ЗК	t/F	df	P
<u>NS, т.</u>							
средна	17,72	20,32	15,12	16,80	-0,58	73,0	= 0,561 α
SD	6,68	6,34	6,06	5,90	4,73	2; 72	= 0,012 β
<u>HA, т.</u>							
средна	19,54	14,44	24,64	14,44	-2,46	73,0	= 0,016 α
SD	8,93	7,91	6,78	7,42	15,90	2; 72	< 0,001 β
<u>RD, т.</u>							
средна	15,34	16,04	14,64	14,68	-0,83	73,0	= 0,417 α
SD	3,46	3,35	3,50	2,95	1,48	2; 72	= 0,234 β
<u>P, т.</u>							
средна	5,04	5,24	4,84	5,28	0,55	73,0	= 0,585 α
SD	1,87	1,56	2,15	1,59	0,46	2; 72	= 0,632 β
<u>SD, т.</u>							
средна	27,40	29,20	25,60	32,76	3,02	73,0	= 0,003 α
SD	6,97	6,79	6,81	7,77	6,29	2;72	= 0,003 β
<u>CO, т.</u>							
средна	30,78	31,12	30,44	32,80	1,45	73,0	= 0,150 α
SD	5,51	4,91	6,13	6,00	1,13	2;72	= 0,328 β
<u>ST, т.</u>							
средна	17,70	20,76	14,64	14,36	-1,81	73,0	= 0,074 α
SD	7,57	8,07	5,68	7,46	6,41	2;72	= 0,003 β

α – сравнението е между БАР (БАР-М/СЕ + БАР-ДЕ) и ЗК
β – сравнението е между БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ и ЗК
Разделянето на пациентите в две подгрупи в зависимост от актуалното афективно състояние (депресивен или маниен/смесен епизод) и повторният анализ на данните показа, че между групите е налице статистически значима разлика по отношение на показателите търсене на новости ($F(2;72)=4,73$; $p=0,012$), предпазливост ($F(2;72)=15,90$; $p<0,001$), самостоятелност ($F(2;72)=6,29$; $p=0,003$) и трансцендентност ($F(2;72)=6,41$; $p=0,003$). След проведения post hoc анализ стана видно, че спрямо ЗК пациентите с БАР-Д имаха значимо по-високи стойности на дименсията предпазливост ($p<0,001$) и сигнификантно по-ниски стойности на дименсията самостоятелност ($p=0,002$), докато пациентите с БАР-М/СЕ имаха значимо по-високи стойности на дименсията трансцендентност ($p=0,006$) и по-високи стойности, макар и несигнификантно, на дименсията търсене на новости (Таблица 2).
Корелационният анализ на цялата група биполярни пациенти показа наличието на значима положителна връзка между депресивната симптоматика и резултата от дименсията предпазливост (r_p (50) = 0,546; $p<0,001$), както и на значима отрицателна връзка между депресивната симптоматика и резултата от дименията търсене на новости (r_p (50) = -0,412; $p=0,003$) и дименсията трансцендентност (r_p (50) = -0,315; $p=0,026$). Налице беше и значима положителна връзка между манийната симптоматика и резултата от дименсията търсене на новости (r_p (50) = 0,457; $p=0,001$), дименсията самостоятелност (r_p (50) = 0,314; $p=0,026$) и дименсията трансцендентност (r_p (50) = 0,456; $p=0,001$), както и на значима отрицателна връзка между манийната симптоматика и резултата от дименсията предпазливост (r_p (50) = -0,631; $p<0,001$). От проведената ANCOVA с ковариати възраст, пол, ниво на образование, резултат от HAM-D-21 и резултат от YMRS установихме, че установените в предходните анализи междугрупови разлики стават несигнификантни.
При разделяне на пациентите в зависимост от броя на преживените депресивни/манийни епизоди (≥ 3 или <3) стана видно, че пациентите с по-голям брой депресивни епизоди имат значимо по-висок резултат на дименсията предпазливост ($U=92,00$; $p=0,002$) и по-нисък резултат на дименсиите самостоятелност ($U=110,50$; $p=0,008$) и кооперативност ($U=132,50$; $p=0,03$), докато пациентите с по-голям брой манийни епизода имаха сигнификантно по-висок резултат на дименсията търсене на новости ($t(48) = -2,29$; $p=0,027$).

Обсъждане

От нашите резултати стана видно, че пациентите с БАР имат значимо по-висок резултат на дименсията предпазливост и сигнификантно по-нисък резултат на дименсията самостоятелност. Освен това пациентите с БАР в маниен епизод имат значимо по-висок резултат на дименсията трансцендентност и по-висок резултат на дименсията търсене на новости, но разликата не достига ниво на статистическа значимост. Пациентите с по-голям брой депресивни епизоди имат значимо по-висок резултат на дименсията предпазливост и по-нисък резултат на дименсиите самостоятелност и кооперативност, а пациентите с по-голям брой манийни епизода имат сигнификантно по-висок резултат на дименсията търсене на новости.
По отношение на темпераментовите черти данните от нашата извадка подкрепят резултатите на редица други автори, които установяват значимо по-високи нива на предпазливост при пациенти с БАР в сравнение със ЗК (Young et al., 1995; Nowakowska et al., 2005; Evans, 2005; Loftus et al., 2008; Nery, 2009; Sarisoy, et al., 2012; Porcelli et al., 2017). Лица с висок резултат на дименсията предпазливост са описвани като пасивни, астенични, чувствителни спрямо критика и наказание, в постоянно очакване на опасност и песимистично настроени (Cloninger, 1994), което в известна степен наподобява клиничната картина на депресивен епизод. В съответствие с установеното от други авторски екипи, пациентите с БАР в маниен епизод в нашето изследване имат по-висок резултат на дименсията търсене на новости (Young, 1995; Evans, 2005), но намерената от нас разлика не

достигна ниво на статистическа значимост. Причината за това вероятно е свързана с факта, че в нашето изследване не са включвани пациенти с коморбидитет злоупотреба/зависимост от ПАВ, за които е известно, че се свързват с по-високи нива на дименсията търсене на новости (Basiaux, 2001; Le Bon, 2004). Лица с висок резултат на дименсията търсене на новости са описвани като импулсивни, любопитни, екстравагантни, ентусиазирани и неподредени (Cloninger, 1994), което в голяма степен наподобява клиничната картина на маниен епизод. Изследвайки връзката между афективната симптоматика и темпераментовите черти ние, подобно на други автори, установяваме, че депресивната симптоматика корелира положително с резултата от дименсията предпазливост (Brown et al., 1992; Strakowski, 1995; Hirano, 2002) и отрицателно с резултата от дименсията търсене на новости (Farmer, 2003). Противоположно на депресивната, манийната симптоматика корелира отрицателно с резултата от дименсията предпазливост и положително с резултата от дименсията търсене на новости. Установените значими корелации между афективната симптоматика и дименсиите предпазливост и търсене на новости ни карат да мислим, че намерените разлики е възможно да бъдат само част от картината на конкретния афективен епизод, а не черта типична за заболяването. В подкрепа на това твърдение са и резултатите от проведената ANCOVA с ковариати резултата от HAM-D-21 и YMRS, според които установените в предходните анализи разлики между биполярните пациенти и здравите контроли стават несигнификантни. За разлика от нас, други автори установяват значимо по-високи резултати по отношение на дименсията зависимост от възнаграждения и по-ниски резултати на дименсията настойчивост К (Osher, 1996), което вероятно се дължи на разлики във включените в изследванията лица.

По отношение на характеровите черти, подобно на нас, други колективи намират сигнификантно по-ниско ниво на самостоятелност при биполярни пациенти в сравнение със здрави контроли (Nowakowska, 2005; Loftus, 2008; Nery, 2009; Porcelli, 2017). Лица с нисък резултат на дименсията самостоятелност са описвани като незрели, безотговорни, със затруднения при отлагане на възнаграждения и трудности при поставяне и преследване на значими цели (Cloninger, 1993; Cloninger, 1994). По литературни данни лица с ниско ниво на самостоятелност са с повишен риск от разстройства на настроението и тревожни разстройства (Pelissolo, 2002; Cloninger, 2012; Zaninotto, 2016), а комбинацията високо ниво на предпазливост и ниско ниво на самостоятелност разграничава лица с тревожни разстройства от здрави контроли (Pelissolo, 2002; Ball, 2002; Nery, 2009). Възможно е комбинацията от високо ниво на предпазливост и ниско ниво на самостоятелност да бъдат в рамките на често наблюдавания коморбидитет с тревожни разстройства при пациенти с БАР (Pini, 1997; Henry, 2004). Аналогично на други авторски екипи (Evans, 2005; Nery, 2009) пациентите с БАР в маниен епизод в нашето изследване имат значимо по-висок резултат на дименсията трансцендентност. Лица с високо ниво на трансцендентност са описвани като скромни, търпеливи, толериращи несигурност, а високата транцендентност се разглежда като адаптивен механизъм в ситуации, в които човек е конфронтиран със заболяване и смърт (Cloninger, 1993; Cloninger, 1994). По тези причини по-високите резултати на дименсията трансцендентност вероятно отразяват именно адаптацията на пациентите към тяхното заболяване.

Нашите данни сочат, че по-големият брой депресивни епизоди се свързва с по-високо ниво на предпазливост, което е в подкрепа на резултатите от изследването на Zaninotto и сътр., които установяват значима положителна връзка между броя на депресивните епизоди и резултата на дименсията предпазливост (Zaninotto, 2015). На нас не са ни известни други проучвания, които да са анализират връзката между броя на афективните епизоди и резултатите от TCI, което заедно с демонстрираните междугрупови разлики при сравнение на пациенти с голям спрямо малък брой преживени афективни епизоди показва необходимостта от допълнителни изследвания в тази посока.

Ограничения

Едно от основните ограничения на изследването е свързано с оценката единствено на пациенти с БАР по време на афективен епизод. Включването на пациенти с БАР в ремисия би дало допълнителна информация за това дали установените междугрупови разлики са свързани само с депресивната/манийна симптоматика в рамките на афективния епизод или отразяват съществуването на личностови черти, типични за биполярното разстройство.

Друго ограничение на проучването е свързано с факта, че не сме анализирали влиянието, което различните коморбидни заболявания биха могли да окажат върху получените резултати. Поради броя на оценените лица обаче подобно разделяне на подгрупи би направило невъзможно коректното провеждане на статистически анализ.

Заключение

В заключение, нашите резултати показват, че пациентите с БАР имат сигнификантно различни както темпераментови, така и характерови характеристики спрямо здрави контроли. Високото ниво на предпазливост и ниското ниво на самостоятелност вероятно са типични за пациентите с БАР по време на депресивен епизод, докато високото ниво на търсене на новости и трансцендентност са по-скоро характерни за пациентите по време на маниен епизод. Дали установените междугрупови разлики са свързани единствено с актуалната афективна симптоматика или представляват трайна черта на заболяването може да бъде по-прецизно уточнено чрез изследването на група пациенти с БАР в ремисия.

Библиография:

1. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. Arch Gen Psychiatry. 1993;975-990.
2. Cloninger CR. A new conceptual paradigm from genetics and psychobiology for the science of mental health. Aust N Z J Psychiatry. 1999;33:174-186.
3. Goldsmith, H. H., Buss, A. H., Plomin, R., et al. Roundtable: What is temperament? Four approaches. Child Development. 1987;58:505-529.
4. Akiskal HS, Akiskal K. Cyclothymic, hyperthymic and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. In: Tasman A, Riba MB, eds. Annual Review. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1992. pp. 43-62.
5. Akiskal HS. Toward a temperament-based approach to depression: implications for neurobiologic research. Adv Biochem Psychopharmacol. 1995;49:99-112.
6. Akiskal HS. The temperamental foundations of affective disorders. In: Mundt C, Hahlweg K, Fiedler P, eds. Interpersonal Factors in the Origin and Course of Affective Disorders. London: Gaskell; 1996. pp. 3-30.
7. Angst J. Temperament and personality types in bipolar patients: a historical review. In: Marneros A, Angst J, eds. Bipolar disorders: 100 years after Manic-Depressive Insanity, pp. 175-199. Dordrecht, The Netherlands, Boston: Mass Klewer Publishers; 2000. pp. 175-199.
8. Akiskal HS, Hirschfeld RMA, Boghos IY. The relationship of personality to affective disorders. A critical review. Arch Gen Psychiatry. 1983;40:801-810.
9. Young LT, Bagby RM, Cooke RG, Parker JD, Levitt AJ, Joffe RT. A comparison of Tridimensional Personality Questionnaire dimensions in bipolar disorder and unipolar depression. Psychiatry Res. 1995;58:139-143.
10. Evans L, Akiskal HS, Keck PE Jr, et al. Familiality of temperament in bipolar disorder: support for a genetic spectrum. J Affect Disord. 2005;85:153-168.
11. Osher Y, Cloninger CR, Belmaker RH. TPQ in euthymic manic-depressive patients. J Psychiatr Res. 1996;30:353-357.
12. Engstrom C, Brandstrom S, Sigvardsson S, Cloninger CR, Nylander PO. Bipolar disorder I. Temperament and character. J Affect Disord. 2004;82:131-134.

13. Nery FG, Hatch JP, Glahn DC, et al. Temperament and character traits in patients with bipolar disorder and associations with comorbid alcoholism or anxiety disorders. J Psychiatr Res. 2008;42:569-577.
14. Joyce PR, McKenzie JM, Carter JD, et al. Temperament, character and personality disorders as predictors of response to interpersonal psychotherapy and cognitive-behavioural therapy for depression. Br J Psychiatry. 2007;190:503-508.
15. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23:56-62.
16. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry. 1978;133:429-435.
17. Nowakowska C, Strong CM, Santosa CM, Wang PW, Ketter TA. Temperamental commonalities and differences in euthymic mood disorder patients, creative controls, and healthy controls. J Affect Disord. 2005;85:207-215.
18. Loftus ST, Garno JL, Jaeger J, Malhotra AK. Temperament and character dimensions in bipolar I disorder: a comparison to healthy controls. J Psychiatr Res. 2008;42:1131-1136.
19. Sarisoy G, Kacar OF, Pazvantoglu O, et al. Temperament and character traits in patients with bipolar disorder and associations with attempted suicide. Compr Psychiatry. 2012;53:1096-1102.
20. Porcelli S, Marsano A, Caletti E, et al. Temperament and Character Inventory in Bipolar Disorder versus Healthy Controls and Modulatory Effects of 3 Key Functional Gene Variants. Neuropsychobiology. 2017;76:209-221.
21. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD (1994) The Temperament and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use. Missouri Center for Psychobiology of Personality. St Louis, MO: Washington University Press.
22. Basiaux P, Le Bon O, Dramaix M, et al. Temperament and Character Inventory (TCI) personality profile and sub-typing in alcoholic patients: a controlled study. Alcohol and Alcohol. 2001;36:584-587.
23. Le Bon O, Basiaux P, Streel E, et al. Personality profile and drug of choice: a multivariate analysis using Cloninger's TCI on heroin addicts, alcoholics, and a random population group. Drug Alcohol Depend. 2004;73:175-182. Ball S, Smolin J, Shekhar A. A psychobiological approach to personality: examination within anxious outpatients. J Psychiatr Res. 2002;36:97–103.
24. Brown SL, Svrakic DM, Przybeck TR, Cloninger CR. The relationship of personality to mood and anxiety states: a dimensional approach. J Psychiatr Res. 1992;26:197-211.
25. Strakowski SM, Dunayevich E, Keck PE, McElroy SL. Affective state dependence of the Tridimensional Personality Questionnaire. Psychiatr. Res. 1995;57:209-214.
26. Hirano S, Sato T, Narita T, et al. Evaluating the state dependency of the Temperament and Character Inventory dimensions in patients with major depression: a methodological contribution. J Affect Disord. 2002;69:31-38.
27. Farmer A, Mahmood A, Redman K, et al. A sib-pair study of the Temperament and Character Inventory scales in major depression. Arch. Gen. Psychiatry. 2003;60:490-496.
28. Pelissolo A, Andre C, Pujol H, et al. Personality dimensions in social phobics with or without depression. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2002;105:94-103.
29. Cloninger CR, Zohar AH, Hirschmann S, Dahan D. The psychological costs and benefits of being highly persistent: personality profiles distinguish mood disorders from anxiety disorders. J Affect Disord. 2012;136:758-766.
30. Zaninotto L, Solmi M, Toffanin T, Veronese N, Cloninger CR, Correli CU. A meta-analysis of temperament and character dimensions in patients with mood disorders: Comparison to healthy controls and unaffected siblings. J Affect Disord. 2016;194:84-97.

31. Ball S, Smolin J, Shekhar A. A psychobiological approach to personality: examination within anxious outpatients. J Psychiatr Res. 2002;36:97-103.
32. Pini S, Cassano GB, Simonini E, Savino M. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. J Affect Disord. 1997;42:145-153.
33. Henry C, Van den Bulke D, Bellivier F, Etain B, Rouillon F, Leboyer M. Anxiety disorders in 318 bipolar individuals: Prevalence and impact on illness severity and response to mood stabilizer. J Clin Psychiatry. 2003; 64:331-335.
34. Zaninotto L, Souery D, Calati R, et al. Temperament and character profiles in bipolar I, bipolar II and major depressive disorder: Impact over illness course, comorbidity pattern and psychopathological features of depression. J. Affect. Disord. 105;184:51-59.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ХИГИЕННО-ПРОТИВОЕПИДЕМИЧНО ОСИГУРЯВАНЕ СЛЕД НАВОДНЕНИЕ

Румяна Етова[1], Ростислав Костадинов[1], Десислава Тодорова[2]
[1]Катедра „Епидемиология и МБС", Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив
[2]Катедра „Превантивна медицина", Факултет по обществено здраве, Медицински университет – София

HYGIENIC AND ANTI-EPIDEMIC CONTROL IN CASE OF FLOOD

Rumyana Etova[1], Rostislav Kostadinov[1], Desislava Todorova[2]
[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

Abstract:

An increase in the number and frequency of the natural disasters has been recorded recently. The most frequent disaster worldwide and in the Republic of Bulgaria is the Flood. It creates favorable conditions for biological area of damage development, therefore, requires enhanced hygienic and anti-epidemic control.

The objective of the study is to analyse the awareness among the population and the authorities in charge of population protection about the structures responsible for hygienic and anti-epidemic control in case of flood.

Materials and Methods: Descriptive and comparative methods are implemented to present and analyze the awareness of the population and the employees from Fire Safety and Population Protection Directorate, Bulgarian Red Cross and Regional Health Inspection, about the structures performing the hygienic and anti-epidemic control in case of flood.

Results: The survey reveals that high percentage of people working in the institutions involved in the disaster population relief are not aware about the structures performing hygienic and anti-epidemic activities in case of flood (from 45, 9% to 69, 5%). Even 28% of the staff working into the structure responsible for the control ignores this institutional duties. 49.6% of the surveyed population, is also not informed.

Conclusion: The results of the conducted survey prove the insufficient awareness among institutions and the population about the role of Regional Health Inspection as a structure responsible for post-flood hygiene and anti-epidemic activities.

Key words: floods, awareness, hygiene and anti-epidemic control, disaster medical support.

Въведение: През последните десетилетия се наблюдава увеличаване броя на наводненията в световен мащаб. (Spasova, 2013) Те са най-честите природни бедствия в Европа и в Република България. (Etova, 2016) По нанесени икономически и материални загуби наводненията също са безспорен лидер. (Berberova, 2012, Romanova, 2001)

Обикновено след наводнение се влошават санитарно-хигиенни условия в зоната на поражение, което е предпоставка за развитие на вторично огнище на биологично поражение с увеличаване на заболеваемостта сред населението. (Mixailova, 2011) Най-благоприятни са условията за активизиране механизма на предаване на чревните инфекциозни заболявания, поради затруднения достъп до чиста вода и канализация. (Kuzmov, 1988, Ribarova, 2012) Всичко това изисква усилване на хигиенно-противоепидемичния контрол. (Vlasova, 2013)

Организацията на хигиенно-противоепидемичните мероприятия зависи от нанесените щети на залетите територии и от променените социално-битови условия. (Sapyndjiev, 2010)

Задачите на хигиенно-противоепидемичното осигуряване по своя характер могат да бъдат превантивни, защитни, контролни и ликвидационни. (Gigov, 1995) За тяхното извършване след наводнение е необходим непрекъснат, постоянен санитарен контрол не само на залетите територии, но и на консумираната вода и хранителни продукти от засегнатото население. Те могат да бъдат използвани само след експертно решение и заключение за годността им след определена обработка. (Kanev, 2007)

Променената външна среда след наводнение изисква провеждане на засилен държавен здравен контрол (ДЗК). Той е основен елемент на хигиенно-противоепидемичното осигуряване на населението и включва навременни и ефективни санитарни и хигиенни мероприятия, които се провеждат от органите на Регионалните здравни инспекции (РЗИ). (Romanova, 2005)

Целта на настоящото проучване е да се анализира информираността сред населението и управляващите защитата на населението органи, относно структурите отговорни за хигиенно-противоепидемичното осигуряване след наводнение.

Материал и методи: Посредством възможностите на описателния и сравнителен методи се представя и анализира информираността на населението и служителите от Регионална Дирекция „Пожарна безопасност и защита на населението“ (РД „ПБЗН“), Български червен кръст (БЧК) и Регионални здравни инспекции (РЗИ), относно структурите извършващи хигиенно-противоепидемичното осигуряване след наводнение.

Анкетното проучване е проведено сред 309 човека в периода 2015-2016 година.

При статистическата обработка на въпроса „***Коя институция отговаря за извършване на хигиенно-противоепидемичните мероприятия след наводнение?***“ се получиха следните резултати:

а). Регионална инспекция за опазване и контрол на общественото здраве – 26,9%;

б). Регионална здравна инспекция – 50,5%;

в). Министерство на здравеопазването – 9,7%;

г). Басейнова дирекция – 1%;

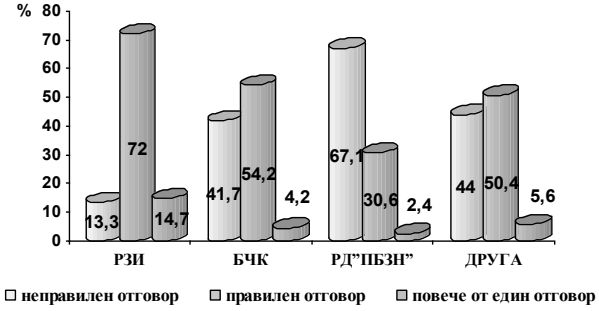
д). РД „ПБЗН“ – 2,3%

е). Не се сещам – 6,8%.

Установява се, че половината от респондентите не знаят коя институция е отговорна за извършване на хигиенно-противоепидемичните мероприятия след наводнение.

Прави впечатление, че 26,9% от анкетираните все още смятат, че това е Регионална инспекция за опазване и контрол на общественото здраве (РИОКОЗ), която не съществуваща като институция от 2011 г.

Разпределението на анкетираните по признак месторабота (фиг.1) показва, че е голям процента на работещите в институциите ангажирани



Фиг.1. Разпределение на анкетираните по признак месторабота

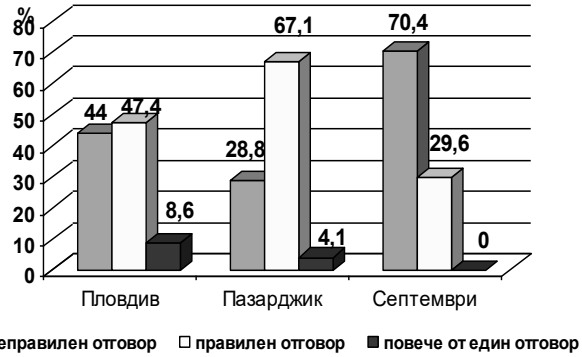
със защитата на населението, които не знаят за структурата извършваща хигиенно-противоепидемичното осигуряване след наводнение (РД „ПБЗН“ – 69,5%, БЧК – 45,9%). 28% от анкетираните служители от РЗИ (структурата отговорна за хигиенно-противоепидемичното осигуряване) показват незнание относно задълженията на институцията, в която работят. Факт показващ незаинтересованост по отношение на извършваните служебни задължения.

Висок е и процентът на неинформираност сред анкетираното население (49,6%), което доказва необходимостта от провеждане на информационна кампания за добиване на знания относно хигиенно-противоепидемичните мероприятия при наводнение – лична безопасност, превенция и структури за подпомагане и контрол.

Анкетирано е население от три града с различен брой жители (Пловдив, Пазарджик и Септември). (фиг.2)

Отново се установява висок процент на незнание по отношение на институцията извършваща хигиенно-противоепидемичното осигуряване при наводнение.

Най-високият процент е регистриран в град Септември 70,4%. В по-големите градове Пловдив и Пазарджик, в които има Регионални здравни инспекции, получените отговори показват по висока информираност (близо 50% в гр. Пловдив и съответно 67% в гр. Пазарджик).

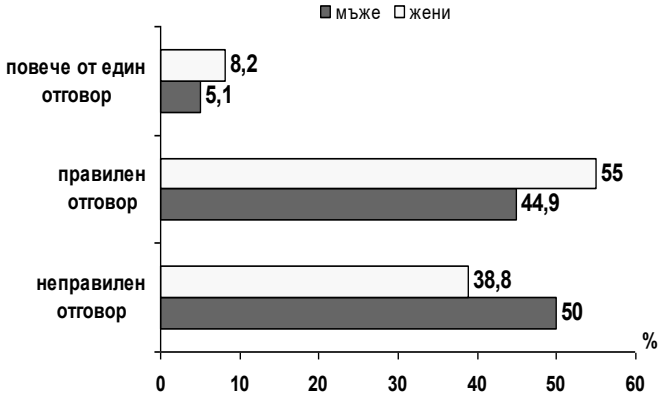


Фиг.2. Разпределение на анкетираните по признак населено място

Предполагаме, че основната причина е липсата на информираност, а може би и личната инертност на анкетираните.

Разпределението на анкетираните по признак пол (фиг.3) показва, че жените са по-добре информирани (55%), за разлика от анкетираните мъже (44,9%).

Резултатите от проведеното анкетно проучване при респонденти от различни институции отговорни за защитата на населението, както и сред анкетирани от населени места с различен брой жители, показва недостатъчна информираност както сред институциите, така и сред населението, относно ролята на РЗИ, като структура отговорна за извършване на хигиенно- противоепидемичните мероприятия при наводнение.



Фиг.3. Разпределение на анкетираните по признак пол

Изводи:

1. Наводненията са бедствени ситуации създаващи изключително тежка обща и медицинска обстановка.

2. След наводнение се повишава риска за възникване на вторично огнище на биологично поражение, което изисква извършване на постоянен и засилен държавен здравен контрол.

3. Хигиенно-противоепидемичните мероприятия и противоепидемичния контрол върху санитарната очистка след наводнение са основна задача на РЗИ.

4. 28% от анкетираните служители от РЗИ показват незнание относно задълженията на институцията в която работят.

5. 65,5% от анкетираните в РД „ПБЗН" и 45,9% от БЧК показват неинформираност по отношение на структурата извършваща хигиенно-противоепидемичните дейности след наводнение.

6. 70,4% от респондентите в малките населени места незнаят за институцията отговорна за хигиенно-противоепидемичните мероприятия след наводнение.

Заключение: Необходимо е повишаване на координацията между институциите извършващи дейностите по защита на населението при наводнение. Получените резултати доказват недостатъчната информация, която получава населението относно дейността на институциите при бедствени ситуации.

Библиография:

1. Berberova R., Prirodni bedstvia v Balgaria – sastoianie i tendencii, Nov balgarski yniversitet, Sofia, 2012
2. Vlasova M., Konisheva O., Zolotyxin D., Osobenosti protivoepidemicheskix meropriatii pri navodnenii v mire vreme, Bulletin medicinskix internet-konferencii, 2013, tom 3,№ 2
3. Gigov K,. St. Krusev, K. Luckanov i kol. Xigienno-protivoepidemichno osiguriavane na naselenieto pri bedstveni sityacii, Medicina na katastrofite, izd. Znanie, 1995, 342
4. Etova R., D. Todorova, Vlianie na klimatichnite promeni varxy navodneniata v Evropa, VI Balkanski kongres po istoria i filosofia na medicinata, Plovdiv, 2015, spisanie "Asklepii" tom XI i XII, 2016
5. Kanev K. , Dragnev V., i kol, Mediko-takticheska xarakteristika na bedstvenite situacii, izd. Irita, Sofia, 2007,34-36
6. Kuzmov K., P. Georgiev, P. Kokocharov, Epidemiologia, Sofia, Medicina i fizkultyra, 1998, 106
7. Michailova Il., D. Todorova, Organizacia na xigienno-protivoepidemichnoto osiguriavane pri bedstveni situacii, Medicina na bedstvenite situacii, izd. ARSO, Sofia, 2011, 435-442
8. Ribarova N., Iord. Stoilova, N. Valkanova i kol.., Epidemiologia na infekcioznite zaboliavania, Sofia, Simelpres, 2012, 42
9. Romanova Xr., Bedstveni situacii i medicinsko osigyriavane, Varna, 2001, 29-30
10. Romanova Xr., Bedstveni situacii, xarakterizirasti se s xigienno-epidemiologichni problemi i vlianie vav Varnenskia region, Problemi na xigienata, tom XXVI,2005, br. 3, 7
11. Sapyndjiev P., R. Kostadinov, Upravlenie na medicinskoto osigyriavane, Rakovodstvo po upravlenie na medicinskoto osigyriavane pri bedstveni sityacii, izd. IK-VAP, Plovdiv, 2010, 88-91
12. Spasova Z., Navodnenia, Promenite v klimata zaplaxa za zdraveto na choveka, izd. na Ministerstvo na zdraveopazvaneto i Nacionalen centar po obshtestveno zdrave i analizi, Sofia, 2013, 24

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

МОТИВАЦИЯ И УДОВЛЕТВОРЕНОСТ ОТ РАБОТАТА НА ПРОФЕСИОНАЛИСТИТЕ ПО УПРАВЛЕНИЕ НА ЗДРАВНИ ГРИЖИ

Боряна Левтерова
Катедра по Здравен мениджмънт и икономика на здравеопазването, Факултет по обществено здраве, Медицински университет-Пловдив

MOTIVATION AND JOB SATISFACTION AMONG PROFESSIONALS ON MANAGEMENT OF HEALTH CARE

Boryana Levterova
Department of Health Management and Healthcare Economics, Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv

Abstract
Employee motivation is perhaps the most complex management activity the manager performs, as motivation is influenced by financial and non-financial inducements that are constantly changing. The objective of this study was to investigate how healthcare professionals is affected by specific motivational factors, and the association between job satisfaction and motivation. Material and methods: An original tool developed on the basis of the Maslow and Herzberg theories addressing four work-related motivators (organizational attributes, safety /remuneration, co-workers and achievements) was used. Two categories of healthcare professionals: nursing staff in public (n=30) and private hospital (n=29) participated and motivation and job satisfaction was compared across socio-demographic and occupational variables. Results: The survey revealed that remuneration was ranked first among the four main motivators, followed by achievements, co-workers and organizational attributes. Conclusions: Healthcare professionals tend to be motivated more by intrinsic factors, implying that this should be a target for effective employee motivation.
Keywords: work-related motivators, job satisfaction, healthcare professionals

Въведение

Мотивацията е процес, който отчита интензивността, посоката и постоянството на усилията на индивида за задоволяване на дадена потребност или постигане на цел (Paunov, 2006). Мотивацията за работа определя количеството и качеството на трудовото изпълнение и отразява потребностите, очакванията и желанията, които служителите се стремят да задоволят чрез работата си. Трудовата мотивация се стреми да постигне максимално възможна хармония между интересите и целите на организацията и интересите, потребностите и индивидуалните цели на служителите (Robbins, 2014). Удовлетвореността от работата е положително емоционално състояние за индивида, произтичащо от оценката за извършена работата или натрупания опит (Robbins, 2014). Това е емоционалният отговор на лицето към работата му, докато мотивацията е движещата сила за преследване и задоволяване на личните му потребности.

От всички функции, които мениджърът изпълнява, мотивирането на служителите е може би най-сложната управленски дейност, тъй като мотивацията се влияе от финансови, и от

нефинансови стимули, които постоянно се променят (Robbins, 2014). За практическата реализация на тази управленска функция е необходимо доброто познаване на различните мотивационни теории.

Мотивационните теории могат да бъдат разделени на съдържателни и процесни (процесуални). Първите предполагат, че всички хора притежават еднакви потребности и търсят характеристиките, които заставят хората да действат по един или друг начин. Вторите теории подчертават разликата в потребностите на хората и се съсредоточават върху когнитивните процеси, които създават тези различия (Buchbinder, 2011; Draganova, 2016). Към съдържателните теории спадат теорията на Маслоу (йерархия на потребностите) и двуфакторната теория на Херцберг. Маслоу издига хипотезата, че във всеки конкретен момент поведението на човека се определя от най-силната неудовлетворена потребност. Според тази теория хората се опитват да задоволят пет основни нива потребности (физиологично, безопасно, социално, самоуважение и самореализиране) и той твърди, че нуждите от по-ниско ниво трябва да бъдат удовлетворени, преди да се мотивират следващите по-ранг нужди. Идеите на Маслоу получават по-нататъшно развитие в двуфакторната теория на Херцберг. Изследвайки мотивацията Херцберг предполага, че ефективността и качеството на работата зависи от две групи фактори, които влияят върху поведението на хората: хигиенни и мотивационни. Хигиенните (поддържащите) фактори са: размер на възнаграждението, сигурност на работното място, работна среда, междуличностни отношения, и др. Херцберг нарича тези условия поддържащи или хигиенни, защото те задоволяват потребността от съществуване. Те снижават неудовлетвореността, но не способстват за повишаване на удовлетвореността. Мотивационни фактори (мотиватори) са тези условия, които създават високо равнище на мотивация и задоволство от работата. Към тях Херцберг отнася постижения, успех, работата като ценност, отговорност, професионално израстване, възможност за усъвършенстване. Положителното им проявление настъпва с удовлетвореността от работата (Buchbinder, 2011; Paunov, 2006; Sekhar, 2013). Удовлетворението от работата и мотивацията влияят едновременно върху производителността на труда (Franco, 2002). Проучвания доказват, че липсата на удовлетворение от работата е основна причина за напускане на персонала, за ниско качеството на здравната услугата, за недостиг на персонал или дистрес (Atanasov, 2015; Chaneva, 2016; Dragusheva, 2016; Franco, 2002).

Успехът на всяка организация зависи в голяма степен от хората, работещи в нея и проучвания върху мотивацията на работещите в здравните организации има важно значение за тяхното ефективно управление (Dragusheva, 2017; Franco, 2002; Raikova, 2010).

Целта на настоящото проучване е да определи специфични мотивационни фактори и връзката между удовлетвореност от работата и трудова мотивацията на професионалистите по управление на здравни грижи.

Материал и методи

Проведено е допитване чрез пряка индивидуална анкета с оригинален инструментариум, разработен въз основа на теориите на Маслоу и Херцберг (Robbins, 2014). Въпросникът се състои от 19 въпроса, разделени в четири групи:1) организационни характеристики (властови ресурси, значими цели, възможности за творчество, ясни задължения, контрол върху взетите решения, практически учения, стил на вземане на решения); 2) сигурност (заплата и допълнителни възнаграждения, работни условия, пенсиониране и осигуряване, политика при отсъствие); 3) постижения (колектив, гордост от работата, признание за дейността, подкрепа от ръководството, справедливо отношение); 4) взаимоотношения с колегите (работа в екип, междуличностни отношения, уважение като личност). В проучването се включиха 59 професионалисти по управление на здравни грижи от област Пловдив, работещи в частни и държавни лечебни заведения. Всички анализи бяха изпълнени със SPSS версия 17.0.

Резултати и обсъждане

В проучване участваха общо 59 участника на средната възраст 45 г. (± 9 г.). Значителен е делът на медицинските сестри (61,7%), следвани от професия акушерка (27.3%). Основна част от анкетираните са жени (94.9 %). В почти еднаква степен са представени лица работещи в публични (50.8%) и частни (49.2%) лечебни заведения и с трудов стаж в настоящата организацията между 5 и 10 години (45.1%). Социо-демографски и други характеристики на участниците в проучването е представен на таблица.1

Таблица 1. Социо-демографски и други характеристики на анкетираните

Социо-демографски характеристики	в %
Пол	
Жени	94.9
Мъже	5.1
Възраст	
под 30 год.	5.0
31-40г.	72.5
41-50г.	15.0
Над 50г.	7.5
Семейно положение	
Несемеен(а)	25.5
Семеен (а)	74.5
Професия	
Медицинска сестра	61.7
Акушерка	27.3
Рехабилитатор	7.3
Друго (санитарен инспектор и т.н.)	3.7
Трудов стаж в настоящата организация	
под 1г.	-
1-3г.	2.4
3-5г.	18.3
5-10г.	45.1
над 10г.	34.2
ЛЗ	
публични (държавни и общински)	50.8
частни	49.2

Средните резултати и стандартната грешка (SD) за всяка изследвана група от фактори са показани в Таблица 2. Най-високо класиран фактор е „сигурност (възнаграждение)“, който е значително по-висок и статистически значим както за общата извадка, така и за двете подгрупи ($p<0.05$). Размера на възнаграждението спада към физиологичните потребности на Маслоу и поддържащите фактори на Херцберг - те снижават неудовлетвореността, но не способстват за повишаване на удовлетвореността (Franco, 2002). Втори по-ранг е „постижения“. Интересно е, че този фактор може да бъде определен като фактор–мотиватор според теорията на Херцберг или към вторичните фактори (по Маслоу), които са свързани със самоусъвършенстване и професионално обогатяване. Най-ниско класиран мотиватор и от двете групи е фактор „взаимоотношения“.

Таблица 2. Средни резултати и стандартна грешка (SD) за всяка група фактори.

фактор	**Общо (n=59)**	**В частни ЛЗ (n=29)**	**В публични ЛЗ (n=30)**
сигурност (възнаграждение)	4.3 (0.8)	4.2 (0.8)	4.1 (0.8)
постижения	3.7 (1.1)	3.6 (1.1)	3.7 (1.0)
организационни характеристики	3.6 (0.9)	3.7 (1.1)	3.5 (0.9)
взаимоотношения	3.4 (0.8)	3.5 (1.0)	3.3 (0.1)

Резултатите получени при проучването поставят фактора „сигурност/възнаграждение“ като основен мотиватор за труд. Подобно на други проучвания и в двете изследвани групи

съществува масово недоволство от размера на получаваното възнаграждение, което води до липсата на удовлетворение от работата и е причина за напускане на персонала (Atanasov, 2015; Veleva, 2014; Todorova, 2010). Този проблем може да се дължи не толкова н размера на получаваното възнаграждение, който е фиксиран и ограничен в определени граници, а във възприемането му като справедливо разпределен. Ако служителите възприемат, че заплащането справедливо отразява усилията и изпълнението им, тогава мотивацията им в този аспект би нараснала (Buchbinder, 2011). На второ място по значимост анкетираните поставят „постижения“, който фактор показва и по-ниска степен на удовлетвореност при работещите в публичните ЛЗ, отколкото при работещите в частни ЛЗ ($p < 0.05$). Професионалното израстване в сектора се основава в определена степен на оценката на качествата, възможностите и трудовото представяне на служителите. Същевременно при част от случаите израстването може да се дължи преди всичко на добрите взаимоотношения с ръководителите и няма ясно изразена политика в областта на професионалното развитие (Chaneva, 2016). Що се отнася до общата удовлетвореност, медицинският персонал в частните лечебни заведения има статистически значимо по–висок резултат в сравнение с персонала в публичните лечебни заведения ($p < 0.05$). Анализите по социо-демографски характеристики показаха статистически значими разлики по възраст и професия – по удовлетворени от работата са лицата във възрастовата група 46-55 години и медицинските сестри ($p < 0.05$).

Заключение

Основни фактори за трудова мотивация на професионалистите по управление на здравни грижи са сигурност/възнаграждение и постижения (признание за труда и възможност за професионално развитие). В областта на здравеопазването от удовлетвореността на персонала зависи в голяма степен осигуряването на ефективни, ефикасни, достъпни и висококачествени здравни услуги. Здравните мениджъри трябва да създават положителна работна среда, която привлича, мотивира и задържа служителите, за да успее здравната организация в конкурентна среда, изискваща качество и рентабилност.

Литература:

Atanasov P, et al. Improving the qualifications and professional satisfaction of doctors at the hospital. Science and Youth 2015: 34-37. (Bg)

Buchbinder S, N. Shanks. Introduction to health care management. Jones & Bartlett, 2011.

Chaneva G, et al. Motivation for choice of management activities of healthcare professionals. Management and Education 2016, 12 (4):183-186. (Bg)

Draganova M. Nurses' motivation – a significant element in health care management. Management and Education 2016, 12 (5):138 -141 . (Bg)

Dragusheva S. Formation of professional competence of future nurses under the conditions of the pre-graduate practice, PhD thesis, MU – Plovdiv, 2017. (Bg)

Dragusheva S. The role of the pre-graduation traineeship for formation of significant professional skills about future nurses. Management and Education 2016,12 (5): 204-209. (Bg)

Franco L, et al. Health sector reform and public sector health worker motivation: a conceptual framework. Social science and medicine 2002; 54(8): 1255-1266.

Paunov M. Organizational behavior. Ciela, 2006. (Bg)

Raikova E. Organizational culture of the health organization. Management and Education 2010; 6 (4): 276 - 283. (Bg)

Robbins S, T. Judge. Essentials of organizational behavior. Pearson, 2014.

Sekhar C, et al. A literature review on motivation. Global business perspectives 2013; 1(4):471-487.

Todorova M, V. Mihailova-Alakidi. Professional Values and Labor Satisfaction with Medical Professionals. Management and Education 2010; 6(4): 310-314 . (Bg)

Veleva N, et al. Dynamics of the nursing workforce market in Bulgaria. Management in Health 2014;18(3): 4-7.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

МЕДИЦИНСКИ АСПЕКТИ НА АТЕНТАТА В КРИМ

Ростислав Костадинов[1], Георги Нанов[2]
[1]Катедра „Епидемиология и МБС", Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив
[2]Медицински университет – Пловдив, студент по медицина

CRIMEA ATTACK MEDICAL ASPECTS

Rostislav Kostadinov[1], Georgi Nanov[2]
[1]Department of Epidemiology and Disaster Medicine, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv
[2] Medical University of Plovdiv, student medicine

Abstract:
Attacks and incidents, where the guns, machine guns and improvised explosive devices are involved have been registered in increasing number of the countries all over the world. A trend in increasing the number of attacks with mass casualties has also been recorded. The Crimea attack is a recent example of such a mass casualty event. On 17 October 2018, an improvised explosive device exploded in the Polytechnic College in Kerch, Crimea. The explosion was followed by shootings. These types of incidents usually create a demanding and dynamic medical situation, requiring specific organization of the medical support.
The aim of this study is to analyze the required medical activities and standard operating procedures implemented for medical support to a mass casualty event due to gunshots and explosive devices.
Materials and Methods Comparative and descriptive methods are applied in order to analyze the medical protocols and procedures - type, time, scope, implemented during the Crimea massacre medical support.
Results and discussion The analyses of the performed activities during the relief operation highlight the requirement for coordination and subordination between all services involved. Notwithstanding the priority of the life-saving and health preserving activities, the overall command was correctly executed by the police.
The medical support organization provide an example for the significance of the medical teams preparation for actions in extremely complex and hostile environment.
Conclusion The results of the performed analyses note the requirement for medical education and training for disaster and mass casualty events medical support.
Keywords Mass casualty event, blast trauma, gunshot injuries, Disaster Medical Support

Въведение: Инцидентите с използване на взривни вещества и огнестрелно оръжие в последните години се регистрират във все повече страни. Отбелязва се и нарастване на броя им и особено на броя на тези инциденти, които предизвикват многобройност на пострадалите. Подобни атентати в близкото минало се извършваха предимно от терористични организации за постигане на определени политически или идеологически цели или от организирани престъпни групировки за преразпределяне на територии на

влияние. В последното десетилетие се наблюдава тенденция за увеличаване броя на атентатите с използване на огнестрелно оръжие и самоделни взривни устройства продиктувани от лични, в повечето случаи неясни подбуди. Опитите да се обяснят подобни атентати с психически отклонения, психическа нестабилност и временна невменяемост са несъстоятелни, защото за изготвянето на самоделно взривно устройство се изисква време, планиране, умения и хладнокръвие. не може с импулсивно решение да се обясни закупуване, преноса и складирането на оръжие и боеприпаси, както и хладнокръвния избор на времето и мястото на атаката. Този вид инциденти създават тежка обща и медицинска обстановка, характеризираща се с многобройността на почти едновременно възникващите медицински загуби, но и с неизвестността по отношение на наличната заплаха за живота на самите медицински лица, оказващи животоспасяващата помощ. Тези инциденти изискват специфична организация на медицинските действия Пример за подобен, необясним атентат е избухналият взрив и последвала стрелба в Политехническия колеж в град Керч, на Кримския полуостров на 17. 10. 2018 г.

Целта на проучването е да се анализират необходимите за предприемане медицински действия и тяхната последователност и място на оказване при инциденти с масовост на пострадалите при използване на взривове и огнестрелно оръжие.

Материал и методи: Посредством възможностите на описателния и сравнителен методи се анализират необходимите медицински процедури – обхват, последователност, време и място на изпълнение, оказани при медицинското осигуряване на пострадалите от взрива и последвалата стрелба в Керч.

Резултати: В стола на Политехническия колеж в гр. Керч избухва самоделно взривно устройство, което е било напълнено с метални предмети. След експлозията извършителят открива огън в сградата на колежа, след което се самоубива в библиотеката на колежа. Стрелецът е 18-годишният Владислав Росляков, който е възпитаник на същото учебно заведение в четвърти курс. Състудентите на Владислав го описват като много затворен и необщителен. (Kravtsova 2018) Родителите му са живеели разделени. Баща му е инвалид, а майка му работи като санитарка в местния онкологичен диспансер. По думите на бившата му приятелка, той е бил потискан и обиждан от своите съученици и често говорил за отмъщение. След преминаването на задължителните тестове и прегледи 40 дни преди атентата Росляков получава разрешение за ловно оръжие, а няколко дни преди атаката закупува 150 патрона. По данни на полицията в раницата му намират второ самоделно взривно устройство, което обезвреждат. (Michael 2018, RT 2018)

Общо пострадалите са 88 души, 52-ма от които непълнолетни. От получените наранявания загиват 21, от които 10 непълнолетни. 16 загиват на местопроизшествието, един по време на евакуацията, а 4-ма почиват след хоспитализацията. 13 души са получили само амбулаторна помощ, останалите 54 са хоспитализирани. Пострадалите с най-тежки увреждания (12) са транспортирани и приети за лечение в специализирани клиники в Москва. Други 9 са насочени и приети за лечение в Краснодар.

След получаването на сигнала за взрива и стрелбата на мястото на атентат пристигат 8 линейки. Поради продължаващата стрелба в колежа, районът е отцепен от полицейски и специални части. Поради първоначалното съмнение за извършване на терористичен акт в операцията се включват и части на въоръжените сили. Ръководството на операциите на място е поверено на полицейски офицер, който координира действията на всички намиращи се на мястото на атентата екипи. (Reuters 2018, CBS 2018)

След извършване на разузнавателни действия се определят защитните и безопасни периметри. В близост до входа на колежа се разкрива преден медицински пункт, към който се насочват всички спонтанно евакуирали се ранени. Тъй като от взрива много от пострадалите са с взривна и термична травми на крайниците, се налага те да бъдат евакуирани от влезналите в сградата полицейски и спасителни екипи. Пристигналите с първите линейки медицински екипите получават информация и разпореждане от ръководителя на операциите. Те развръщат сортировъчна площадка в близост до входа на

колежа. Непосредствено след нея, в близост до линейките се изгражда площадка за стабилизиране на ранените. Действията на медиците са насочени към спиране на кървенето, поставяне на стерилни превръзки и имобилизация на наранените крайници. На пострадалите с политравми и/или комбинирани травми (изгаряния и огнестрелни, изгаряния и взривна травма, огнестрелни и взривна травма) на място започват противошокови мероприятия с интравенозни вливания и поддържащи сърдечната дейност препарати.

След утихване на стрелбата започва изнасянето на пострадалите. Поради големия брой на медицинските загуби не достигат наличните носилки, но за евакуирането на ранените от сградата към разкрития медицински пункт се използват свалени от пантите врати. Броят на пострадалите определя и решението за разкриване на втора сортировъчна площадка, както и на площадка за събиране на леко ранени. В последната площадка помощ на медицинските екипи оказват и силите на реда - насочване на пострадалите, психологическа подкрепа и подпомагане в поставянето на имобилизациите и най-вече в пренасянето на пострадалите към и от площадката.

Най-изразена е получаваната помощ при организиране извозването на пострадалите. Техния брой значително превишава възможностите на линейките, затова се разкрива и евакуационна площадка, на която се взема решение относно необходимостта от медицинска или само от евакуация. Тези пострадали, чието състояние не изисква медицински грижи по време на транспортиране към болничните заведения евакуацията се извършва с градския транспорт - маршрутки, автобуси.

Ръководителят на медицинското осигуряване на място поддържа контакт с ръководителя на операциите, но и с ведомствения кризисен щаб. Поради естеството на нараняванията и количеството на пострадалите се взема решение, част от ранените да бъдат транспортирани до болници в Краснодар. За най-тежко пострадалите се подготвя евакуация по въздух към специализирани клиники в Москва. Тази евакуация започва още същия ден, но продължава и на следващия, поради динамично променящото се състояние на ранените.

Анализът на проведените действия от медицинските екипи показват:

1. Висока степен на подготвеност на диспечерските центрове за мобилизация на наличните транспортни средства;

2. Отлична подготовка на медицинските екипи за осигуряване на инциденти с масовост на пострадалите;

3. Отлична координация в прилагането на протоколите и процедурите по разкриване на преден медицински пункт;

4. Правилна организация на работата на отделните площадки;

5. Гъвкавост при вземане на решения;

6. Готовност за маньовър с наличните медицински сили и средства;

7. Отлична координация със силите на реда;

8. Способност да мобилизират немедицински сили и средства за изпълнение на медицински задачи;

9. Организиране и извършване на евакуация с налични немедицински средства;

10. Организиране, подготовка и извършване на евакуация към съседни градове и авиомедицинска евакуация на пострадали със животозастрашаващи и тежки наранявания.

Анализът на проведените действия доказва необходимостта от координация на действията между всички служби ангажирани в ликвидиране последиците на инцидента. Въпреки приоритета по спасяване на човешкия живот и здраве, ролята на ръководител на операциите правилно е изпълнявана от службите за сигурност. Проведените медицински действия са пример за значението на подготвеността на медицинските екипи за действие при извънредни ситуации, както и за значението на единното ръководство на операциите.

Заключение: Резултатите от проведените анализи доказват необходимостта от провеждане на насочено обучение на медицинските специалисти за действия при инциденти с масовост на пострадалите, което ще осигури бързата и правилна оценка на общата и медицинска обстановка, както и избора на процедура за изпълнение - разкриване

на преден медицински пункт с всички или само с няколко площадки. Обучението трябва да е насочено и към мястото и значението на всяка една дирекция и/или агенция в провеждането на спасителните операции. За изграждане на добра координация е необходимо провеждане на съвместни обучения и учения на основните елементи (силите за реагиране) на Единната спасителна система - Главна дирекция "Пожарна безопасност и защита на населението", Главна дирекция "Национална полиция", Центровете за спешна медицинска помощ, Българския Червен кръст. За да може да се поддържа висока степен на готовност за действия при подобни инциденти, посочените мероприятия трябва да бъдат регулярно планирани и изпълнявани.

Библиография:

1. Kravtsova, Irina (19 October 2018). "'How were we supposed to know what was in his head?' Life in Kerch, a day after a school massacre rocked the city". Meduza. Retrieved 20 October 2018
2. Michael, Tom; Burrows, Thomas; Stewart, Will; du Cann, Gerard (22 October 2018). "COLD-BLOODED KILLER Chilling moment Crimea's Kerch massacre gunman stalks college corridors gunning down victims while remaining terrifyingly calm". *The Sun*. Retrieved 26 October 2018.
3. 'We want to live': Terrifying VIDEOS of students fleeing Kerch college massacre". RT. 17 October 2018. Retrieved 20 October 2018
4. Reuters (18 October 2018). "Crimean College Shooting: What We Know So Far". The Moscow Times. Retrieved 18 October 2018.
5. "At least 17 killed in attack on college in Russian-annexed Crimea". CBS News. 17 October 2018. Retrieved 18 October 2018.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

СЪВРЕМЕННИ ФИЗИЧНИ МЕТОДИ ЗА ПОВИШАВАНЕ НА ПЕНЕТРАЦИЯТА НА ЛЕКАРСТВЕНИ ВЕЩЕСТВА ПРЕЗ КОЖАТА

Петя Пенева, Маргарита Касърова
Катедра Фармацевтични науки, Фармацевтичен факултет
Медицински университет – Пловдив, бул. Васил Априлов 15А, Пловдив, България

CURRENT PHYSICAL METHODS TO INCREASE THE PENETRATION OF DRUGS THROUGH THE SKIN

Petya Peneva, Margarita Kassarova
Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Medical University – Plovdiv, Blvd. Vasil Aprilov 15A, Plovdiv, Bulgaria

Abstract

Dermal products are routinely prescribed and applied worldwide, accounting for about 15% -20% of all prescriptions. OTC (over-the-counter) products containing non-steroidal anti-inflammatory drugs, lubricating, moisturizing and softening agents are very popular. Today, the greatest challenge in the dermal and transdermal delivery of drugs is related to delivery of high molecular weight hydrophilic drug substances. To increase the transport of drug molecules through the skin, different physical methods are used. These methods are related to the application of mechanical, electrical, magnetic or thermal energy. An increase in drug penetration depth is achieved by temporarily altering the structure of Stratum corneum or improving the rate of diffusion of drug molecules. In this review article the following physical methods for increasing penetration through the skin are presented - microneedles, sonophoresis, ionophoresis, transdermal electroporation, magnetophoresis, thermophoresis, lasers.

Keywords: microneedles, sonophoresis, ionophoresis, thermophoresis, lasers.

Днес най-голямото предизвикателство при трансдермалния път на въвеждане е свързано с повишаване пропускливостта на кожата за високомолекулни хидрофилни лекарствени вещества. За увеличаване на транспорта на лекарствени молекули през кожата се използват различни физични методи, свързани с използването на механична, електрическа, магнитна или термална енергия. В резултат на прилагането на тези методи се постига увеличаване на дълбочината на проникване на лекарствените вещества чрез временна промяна в структурата на Stratum corneum или подобряване скоростта на дифузия на лекарствените молекули (Bhatnagar , 2016).

Микроиглите са технология, разработена на базата на трансдермални пластири и подкожни игли, която използва предимствата и елиминира недостатъците на двата метода. Идеята за микроигли идва от патент на Gerstel и Place (Place, 1976) в началото на 70-те години на миналия век, когато те представят концепцията за създаване на нови микропори в кожата. Първото изследване върху използването на микроигли за повишаване на трансдермалната доставка на лекарствени вещества е направено през 1998 година (Henry,

1998). В сравнение с подкожните игли, микроиглите са безболезнени и могат значително да намалят болката в зависимост от дължината на иглите. Gill *et al*. (Gill, 2008) използват микроигли с различна дължина от 480 µm до 1450 µm върху доброволци и установяват, че дължина на иглата под 750 µm е безболезнена и безкръвна. Пластирите с микроигли са подходящи за трансдермално доставяне на ваксини, протеини или лекарства на основата на пептиди. Микроиглите, използвани за трансдермална доставка на лекарствени вещества се класифицират в две категории: твърди (монолитни) и микроигли с кухина. Монолитните микроигли се използват успешно за доставка на протеини, пептиди, олигонуклеотиди и наночастици през кожата при *in vitro* и *in vivo* условия (Han, 2015). Микроиглите могат да бъдат ефективна лекарстводоставяща система, поради своите предимства за осигуряване на преминаването на лекарствени вещества през кожната бариера, без да причиняват увреждане на кожата. Тази система може да бъде направена от полимери, метали, силиконов каучук, полизахариди и др. и да създаде нови пори в *Stratum corneun*, като по този начин се увеличават пътищата за преминаване на различни лекарствени вещества, включително и макромолекули. Verbaan *et al*. (Verbaan, 2007) използват игли с размери 700 µm за доставка през кожата на флуоресцеин изотиоцианат свързан с декстран, с молекулна маса 72 kDa. Освен за трансдермално доставяне на лекарствени вещества микроиглите могат да функционират като потенциални биосензорни устройства за контролирана обратна връзка при генна терапия. Разработват се микроиглени сензори за непрекъснат мониторинг чрез използване на проводящи и електрохимично реактивни биоматериали. Обхватът на терапевтичните лекарствени вещества, които се доставят чрез микроигли е разнообразен, като същевременно нови биоабсорбируеми микроигли се подлагат на първични клинични изследвания (Wang, 2017).

Приложението на ултразвук в медицината за диагностични или терапевтични цели зависи от неговата сила и интензитет. За диагностични цели се използва ултразвук с относително ниска интензивност, за да се намали всяко негативно влияние върху човешкия организъм, докато ултразвукът с висок интензитет може да увреди тъканите чрез кавитация и прекомерно повишаване на температурата. ***Сонофорезата (или фонофореза)*** може да се дефинира като прилагане на ултразвук, който има достатъчна интензивност да намали съпротивлението на кожата, но запазва температурата в безопасни граници. Увеличаването на пропускливостта на кожата се дължи на образуването на газови кухини в междуклетъчните липиди при прилагане на ултразвук, което води до разрушаване на роговия слой (Azagury, 2014). При ултразвуково третиране на кожата тя частично абсорбира енергията от ултразвуковите вълни, което води до локално повишаване на температурата и значително подобрява пропускливостта на кожата към различни лекарствени молекули (Park, 2014). При прилагане на ултразвукови вълни с честота 20 kHz се наблюдава 35 пъти повишаване на пенетрацията на манитол през кожата (Merino, 2003).

Липофилната природа на кожата ограничава проникването на хидрофилни, високомолекулни и заредени съединения през *Stratum corneum* в системното кръвообращение. Много от терапевтично активните лекарствени молекули обаче, са хидрофилни или притежават високо молекулно тегло, например пептидите. ***Йонофорезата*** е подходящ метод за тяхната доставка през кожата. Дефинира се като прилагане на електрически потенциал, който поддържа постоянен електрически ток през кожата и подобрява доставката както на йонизирани, така и на дейонизирани частици през нея. Повишаването на пенетрацията на лекарствени вещества през кожата е свързано със следните механизми: електро репулсия (за заредени разтворими вещества), електро осмоза (за незаредени разтворими вещества) и електропертубация (за заредени и незаредени лекарствени вещества) (Mathur, 2010). Hashim et al., изследват локалното приложение на ядрен фактор Kappa B (NF-kappa B) олигонуклеотиди при лечение на възпалителни процеси и атопичен дерматит. Резултатите показват, че при прилагането на йонофореза се повишава трансдермалното доставяне на NF-kappa B (Hashim, 2010). Gomez et al., проучват локалното прилагане на калций и фосфати чрез йонофореза за лечение на остеопороза. Резултатите

показват увеличаване на костната плътност чрез възстановяване на калций и фосфати в костите (Gomez, 2012). Лизин-пролин-валин (KPV) е С-терминален пептиден фрагмент на а-меланоцит стимулиращ хормон с мощни противовъзпалителни свойства. Изследвани са различни стратегии за повишаване на трансдермалното му доставяне като йонофореза (ITP), микроигли (MN) и тяхната комбинация (ITP + MN). Установено е, че ITP и ITP + MN повишават скоростта на проникване съответно с 8 и 35 пъти, в сравнение само с MN (Pawar,2017).

Трансдермалната електропорация представлява прилагане на кратки (<1s), високоволтови (50-500 V) импулси върху кожата, които предизвикват изменения в липидната структура на роговия слой и по този начин повишават доставката на лекарствени вещества през кожата. Този метод може да бъде използван за доставка на различни видове терапевтични молекули с различен размер и повърхностни характеристики (например ниско / високо молекулно тегло, хидрофилни или липофилни, протеини или олигонуклеотиди). Основният недостатък на този метод е ниската му възпроизводимост. Освен това трябва да се използва с изключително внимание поради прилагането на импулси с високо напрежение. Когато напрежението или времето на прилагане надхвърлят определени граници, може да възникне дразнене или увреждане на кожата, оток и мускулни контракции (Ita, 2016). Електрохимиотерапията, най-успешното клинично приложение на електропорацията, се използва за лечение на (под) кожни туморни възли при пациенти със злокачествен меланом. След интравенозно или интратуморно инжектиране на блеомицин или цисплатин, електрически импулси увеличават пропускливостта на туморните клетки, улесняват приемането на лекарството и по този начин усилват антитуморната активност (Marty, 2006).

Магнитофорезата е метод за повишаване на пенетрацията на лекарствени вещества през биологична бариера чрез прилагане на магнитно поле. Установено е, че прилагането на статични и импулсни електромагнитни полета засилва проникването през кожата на редица малки молекули, включително лидокаин хидрохлорид, диклофенак, 5-аминолевулинова киселина, налтрексон хидрохлорид и дипептид аланин-триптофан (Ala-Trp). Предполага се, че механизмът на действие е свързан с диамагнитно отблъскване на молекулите по магнитното поле в кожата, както и потенциална преходна редукция на бариерата на Stratum corneum (Benson, 2017). Предимство на тази технология е, че тя може да бъде миниатюрна и не изисква външен енергиен източник, например, магнитна решетка може да бъде включена в трансдермален пластир или използвана като апликатор за локален крем или гел. Murthy and Hiremath, (Murthy, 2001) използват прикрепен магнит към трансдермални пластири, съдържащи тербуталин сулфат (TS), за да демонстрират повишаване на пенетрацията, която е сравнима с тази постигната при използването на 4% изопропил миристат. Елиминирането на TS е значително удължено в сравнение с оралното приложение. Krishnan et al., изследват проникването на налтрексон (NTX) през кожата под въздействието на импулсно електромагнитно поле (PEMF). Съотношенията между повишаване на пропускливостта на човешкия епидермис за NTX чрез PEMF и пасивна дифузия са съответно 6,52, 5,25 и 5,66. Не се наблюдава значимо подобрение на проникването на NTX през силиконова мембрана при прилагане на PEMF в сравнение с пасивно прилагания NTX (Krishnan, 2010).

Термофорезата е метод за повишаване на пенетрацията на лекарствени вещества през кожата чрез използване на повишена (нефизиологична) температура. Хомеостатичните механизми на човешкото тяло обикновено поддържат температурата на повърхността на кожата около 32 ° C. Akomeah et al., (Akomeah, 2004) изследват влиянието на температурата върху трансдермалното доставяне на метилпарабен (MP), бутил парабен (BP) и кофеин (CF) in vitro. Експериментите се провеждат при температури в диапазона от 23 до 45 градуса C, като се използва методът на безкрайно дозиране. Резултатите показват, че коефициентът на дифузия в носителя е напълно зависим от температурата, а не от промените в разтворимостта на доставяните вещества. Установено е 2- до 3-кратно повишаване на

потока от доставяни молекули при всеки 7 до 8 ° C повишаване на температурата на повърхността на кожата. Увеличената пропускливост на кожата след повишаване на температурата се дължи на увеличаване на дифузията на лекарството в носителя, както и в кожата поради повишената флуидност на липидите на роговия слой (Ogiso 1998). Вазодилатацията на подкожните кръвоносни съдове като хомеостатичен отговор на повишаването на температурата на кожата също играе важна роля в увеличаването на трансдермалното доставяне на локално приложени лекарствени вещества. In vivo доставянето на нитроглицерин (Klemsdal, 1992), тестостерон, лидокаин, тетракаин (Shomaker 2001) и фентанил (Ashburn, 2003) от трансдермални пластири с прикрепени нагревателни устройства се увеличава в резултат на повишената температура в мястото на доставка. Stanley, Hull и Rigby (Stanley, 2001) описват пластир с контролирано топлинно подпомогнато доставяне на лекарства (CHADD), който генерира контролирано периодично повишаване на температурата на повърхността на кожата, за да се подобри дермалното приложение на лидокаин. CHADD пластирът може да бъде прикрепен към трансдермален пластир, за да се улесни доставянето на лекарството. Топлината се генерира химически чрез окислителен процес, който се контролира от наличието на кислород в пластира. Потокът от кислород в пластира се регулира от серия малки отвори, разположени върху горната му повърхност, в резултат на което се генерира контролиран топлинен механизъм, който може да продължи до 24 часа в зависимост от размера на отворите. Технологията CHADD (Zars Inc., Salt Lake City, UT, САЩ) се използва за доставяне на локална анестезираща система (лидокаин и тетракаин) от пластира (S-CaineR), като е установено, че подобрява дълбочината и продължителността на анестетичното действие при доброволци, като са сравнени резултатите в активни и плацебо групи (Shomaker, 2000).

Лазерите се използват в клиничната терапия в продължение на десетилетия и поради това техните ефекти върху биологичните мембрани са добре проучени. Лазерната терапия често се използва за лечение на дерматологични състояния като акне и за да се постигне "подмладяване на лицето", като лазерното лъчение разрушава таргетните клетки за кратък период от време (~ 300 ns). Директното и контролирано прилагане на лазер върху кожата води до отстраняване на роговия слой без значително увреждане на основния епидермис, като по този начин се подобрява доставянето на липофилни и хидрофилни лекарствени вещества (Lee, 2003). Установено е, че параметри като дължина на вълната, дължина на импулса, пулсова енергия, брой на импулсите и скорост на повторение на импулсите повлияват степента на разрушаване на роговия слой. Предимствата на лазерното лечение при трансдермална терапия са свързани с контролирано отстраняване на тъканите, кратко и безболезнено лечение, както и леки нежелани ефекти (Jacques, 1988). В свое проучване върху здрави доброволци Baron et al. (Baron, 2003) използват преносимо лазерно устройство, за да установят дали предварително третиране на кожата с ербий: YAG (Er: YAG) улеснява проникването на крем с лидокаин за осигуряване на анестезия. Данните показват, че има 62% намаляване на болката с лазерна предварителна обработка плюс лидокаин в сравнение с лазерната предварителна терапия плюс плацебо и 61% намаляване на болката с лазерна предварителна обработка плюс лидокаин в сравнение с лидокаин крем. Прилагането на лазер води до скъсяване началото на действието на лидокаин до 3-5 минути, докато за постигане на подобен ефект в контролната група са необходими 60 минути.

В заключение можем да обобщим, че прилагането на съвременни физични подходи за повишаване на пенетрацията ще увеличи възможностите за доставка на различни лекарствени вещества през кожата.

Библиография:

Akomeah F, Nazir T, Martin GP, Brown MB. Effect of heat on the percutaneous absorption and skin retention of 3 model penetrants. Eur J Pharm Sci 2004; 21: 337-45.

Ashburn MA, Ogden LL, Zhan J, Love G, Bastsa SV. Pharmacokinetics of transdermal fentanyl delivered with and without controlled heat. J Pain 2003; 4: 291-297.

Azagury A, Khoury L, Enden G, Kost J. Ultrasound mediated transdermal drug delivery. Adv Drug Delivery Rev 2014; 72: 127-143.

Baron ED, Harris L, Redpath WS, Shapiro H, Hetzel F, Morley G. Laser assisted penetration of topical anaesthesia. Arch Dermatol 2003; 139: 1288-1290.

Benson H, McIldowie M, Prow T. Magnetophoresis: Skin Penetration Enhancement by a Magnetic Field. In Percutaneous Penetration Enhancers Physical Methods in Penetration Enhancement. Springer Berlin Heidelberg 2017: 195-206.

Bhatnagar S, Kwan JJ, Shah AR, Coussios CC, CarlisleRC. Exploitation of sub-micron cavitation nuclei to enhance ultrasound-mediated transdermal transport and penetration of vaccines. J Controlled Release 2016; 238: 22-30.

Gill HS, Denson DD, Burris BA, Prausnitz MR. Effect of microneedle design on pain in human volunteers. Clin J Pain 2008; 24(7): 585-594.

Gomez I, Szabo A, Pap L Jr, Pap L, Boda K, Szekanecz Z. In vivo calcium and phosphate iontophoresis for the topical treatment of osteoporosis. Phys Ther 2012; 92: 289-97.

Han T, Das DB. Potential of combined ultrasound and microneedles for enhanced transdermal drug permeation: A review. Eur J Phar Biophar 2015; 89: 312-328.

Hashim II, Motoyama K, Abd-ElGawad AE, El-Shabouri MH, Borg TM, Arima H. Potential use of iontophoresis for transdermal delivery of NF-kappaB decoy oligonucleotides. Int J Pharm 2010; 393: 128-135.

Henry S, McAllister DV, Allen MG, Prausnitz MR. Microfabricated microneedles: a novel method to increase transdermal drug delivery. J Pharm Sci 1998; 87(8): 922-925.

Ita K. Perspectives on transdermal electroporation. Pharmaceutics 2016; 8(1): 9-23.

Jacques SL, McAuliffe DJ, Blank IH. Parrish JA. Controlled removal of human stratum corneum by pulsed laser to enhance percutaneous transport. US Pat 1988; 775: 361.

Klemsdal TO, Gjesdal K, Bredesen JE. Heating and cooling of the nitroglycerin patch application area modify the plasma level of nitroglycerin. Eur J Clin Pharmacol 1992; 43: 625-628.

Krishnan G, Edwards J, Chen Y, Benson H. Enhanced Skin Permeation of Naltrexone by Pulsed Electromagnetic Fields in Human Skin In Vitro. J Pharm Sci 2010; 99(6): 2724-2731.

Lee WR, Shen SC, Wang KH, Hu CH, Fang JY. Lasers and Microdermabrasion enhance and control topical delivery of vitamin C. J Invest Dermatol 2003; 121: 1118-1125.

Marty M, Sersa G, Garbay JR, Gehl J, Collins C, Snoj M et al. Electrochemotherapy – an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. EJC Suppl. 2006; 4: 3-13.

Mathur V, Satrawala Y, Rajput MS. Physical and chemical penetration enhancers in transdermal drug delivery system. Asian Journal of Pharmaceutics 2010; 3:173-183.

Merino G, Kalia YN, Delgado-Charro MB, Potts RO, Guy RH. Frequency and thermal effects on the enhancement of transdermal transport by sonophoresis. J Controlled Release 2003; 88(1): 85-94.

Murthy SN, Hiremath RR. Physical and chemical permeation Enhancers in transdermal delivery of terbutaline sulphate. AAPS Pharm Sci Tech 2001; 2: 1-5.

Ogiso T, Hirota T, Masahiro I, Hino T, Tadatoshi T. Effect of temperature on percutaneous absorption of terodiline and relationship between penetration and fluidity of stratum corneum lipids. Int J Pharm 1998; 176: 63-72.

Park D, Park H, Seo J, Lee S. Sonophoresis in transdermal drug deliverys. Ultrasonics 2014; 54(1): 56-65.

Pawar K, Kolli CS, Rangari VK, Babu RJ. Transdermal Iontophoretic Delivery of Lysine-Proline-Valine (KPV) Peptide Across Microporated Human Skin. J Pharm Sci 2017; 106 (7): 1814-1820.

Place V, Gerstel MS, Drug Delivery Device, United States Patent 3,964,482,22 6 1976.

Shomaker TS, Zhang J, Ashburn MA. A pilot study assessing the impact of heat on transdermal delivery of testosterone. J Clin Pharmacol 2001; 41: 677-682.

Shomaker TS, Zhang J, Love G, Basta S, Ashburn MA. Evaluating skin anaesthesia after administration of a local anaesthetic system consisting of an S-Caine patch and a controlled heat-aided drug delivery (CHADD) patch in volunteers. Clin J Pain 2000; 16: 200-204.

Stanley T, Hull W, Rigby L. Transdermal drug patch with attached pocket for controlled heating device. Patent (serial number *U.S.*6, 261*, 595*), 2001.

Verbaan FJ, Bal SM, Van den Berg DJ, Groenink WH, Verpoorten H, Lüttge R, Bouwstra JA. Assembled microneedle arrays enhance the transport of compounds varying over a large range of molecular weight across human dermatomed skin. J Control Release 2007; 117(2): 238-245.

Wang M, Hu L, Xu C. Recent advances in the design of polymeric microneedles for transdermal drug delivery and biosensing. Lab Chip 2017; 17: 1373-1387.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

СЪДОВО АНГАЖИРАНЕ ПРИ АОРТНА ДИСЕКАЦИЯ-КОМПЮТЪРТОМОГРАФСКА ОЦЕНКА

Евгения Михайлова[1], Виолета Грудева[1,2], Мария Енева[1,2], Мария Недевска[1,2]

[1]- Катедра Образна диагностика- Медицински университет София

[2] УМБАЛ Света Екатерина- София

BRANCH-VESSEL INVOLVMENT IN AORTIC DISSECTION-COMPUTED TOMOGRAPHY EVALUATION

Evgeniya Mihaylova[1], Violeta Groudeva[1,2], Maria Eneva[1,2], Maria Nedevska[1,2]

[1]- Radiology Department, Medical University Sofia

[2] UMHAT St Ekaterina- Sofia

Abstract

Introduction**:** Aortic dissection is the most common acute condition involving the aorta and when lacking timely diagnosis and treatment can lead to a fatal outcome. Often the dissection involves not only the aorta, but also its branches. Therefore the clinical presentation may be due to impaired end-organ perfusion as a result of branch-vessel involvement.

Aim: To determine the radiologic characteristics of different types of branch-vessel involvement in patients with aortic dissection.

Materials and methods**:** For the period May- October 2018 at the Radiology Department of Saint Ekaterina University Hospital Sofia there were 41 patients with clinical suspicion for acute aortic syndrome or previously known aortic dissection. All of the patients underwent contrast-enhanced multi-detector computed tomography angiography with Toshiba Aquilion ONE 320-slice computed tomography scanner.

Results: The mean age of the patients was 61.5 ±11.5 years. They were predominantly male-71.5%. Fourteen patients (34.1%) had radiological signs of aortic dissection. Twelve patients (85.7%) had either static or dynamic branch vessel compromise of at least one branch of the aortic arch or the descending aorta. The iliac arteries were most commonly involved, followed by the visceral branches and the branches of the aortic arch. In three patients signs of organ malperfusion were described.

Conclusion: Multi-detector CTA is a fast and reliable method for prompt diagnosis of aortic dissection. It allows also precise investigation in case of branch-vessel involvement which has diverse, non-specific clinical presentation and may lead to serious complications due to end-organ malperfusion.

Key words: aortic dissection, branch-vessel involvement, end-organ ischemia, computed tomography angiography

Introduction

Aortic dissection is the most common acute condition involving the aorta and when lacking timely diagnosis and treatment can lead to a fatal outcome. This is a serious condition with sudden onset in which the blood leaves the normal aortic lumen through a tear in the intima of the wall and rapidly propagates, splitting the media longitudinally. The result of the dissection is the formation of two lumina- a true lumen and a false lumen, divided by the intimal flap. Often the dissection involves not only the aorta, but also its branches. Therefore the clinical presentation may be due to impaired end-organ perfusion as a result of branch-vessel involvement.

Aim

The aim of the present study was to determine the radiologic characteristics of different types of branch-vessel involvement in patients with aortic dissection and investigate the presence of complications.

Material and methods

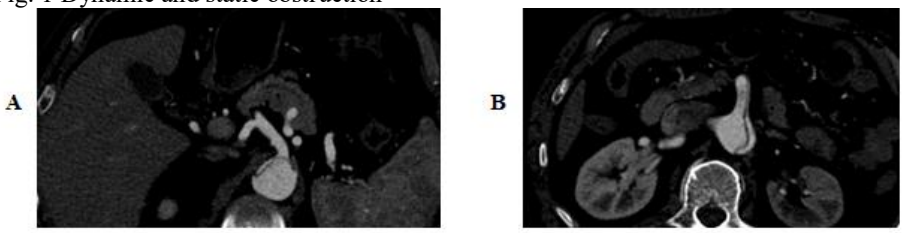
For the period May- October 2018 at the Radiology Department of Saint Ekaterina University Hospital Sofia there were 41 patients with clinical suspicion for acute aortic syndrome or previously known aortic dissection. All of the patients underwent contrast-enhanced multi-detector computed tomography angiography (CTA) with Toshiba Aquilion ONE 320-slice computed tomography scanner. Multiplanar reconstructions, maximum intensity projection (MIP) and volume rendered 3D reconstructions were performed.

Results

The mean age of the patients was 61.5 ±11.5 years. They were predominantly male- 71.5%. The most common presenting symptoms included sudden onset of sharp chest and/ or back pain, dyspnea, abdominal pain, syncope, pulse deficits. Fourteen patients (34.1%) had radiological signs of aortic dissection. Seven patients were diagnosed with acute aortic dissection and seven of the patients were admitted to the department for follow-up of previously known and treated aortic dissection. Twelve patients (85.7%) had Stanford Type A aortic dissection and 2 patients (14.3%) - Stanford Type B.

Twelve patients (85.7%) had static and/or dynamic branch vessel compromise of at least one branch. Static involvement was more common- 8 patients (57.1%) whereas dynamic involvement was present in 5 patients (35.7%) (Fig 1) Moreover, 7 patients (50.0%) had at least one branch-vessel originating from the false lumen.

Fig. 1 Dynamic and static obstruction



A- CTA, axial slice showing dynamic obstruction of the celiac axis. The true lumen is located ventrally and is compressed by the larger false lumen

B- CTA, axial slice demonstrating static obstruction. The intimal flap enters the superior mesenteric artery, the false lumen, located on the left compresses and causes obstruction of the true lumen. There is no presence of thrombus in the false lumen.

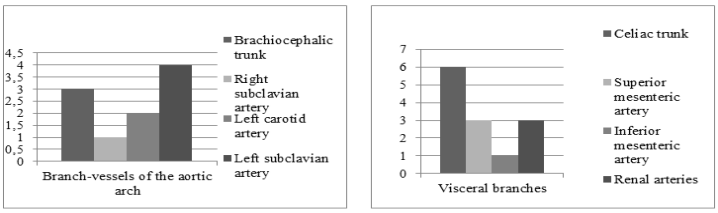
The iliac arteries were most commonly involved (n= 9, 64.3%), followed by the visceral branches of the abdominal aorta (n= 7, 50.0%) and the branches of the aortic arch (n= 5, 35.7%). The incidence of involvement of the individual aortic branches is shown on Fig. 2.

Signs of end-organ hypoperfusion were described in 3 patients (21.4%). In all three cases the involved organ was the left kidney. In two cases the left renal artery originated from the false lumen and in one case the malperfusion was a result of dynamic obstruction of the arterial ostium (Fig. 3)

Discussion

We established mean age of the patients 61.5 ±11.5 years and male predominance. Tsai *et a*l. report similar demographic results (Tsai *et al.*, 2009). Fourteen patients (34.1%) had radiological signs of aortic dissection.

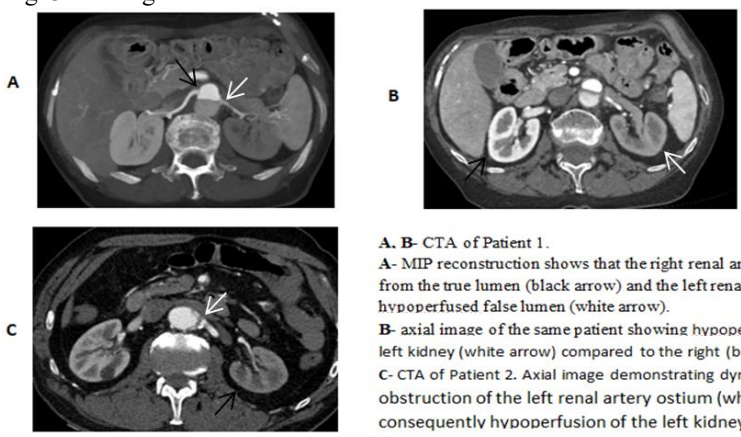
Fig.2- Number of static or dynamic involvement of individual branch-vessels



Stanford classification is based on the need for surgery. Stanford type A involves the ascending aorta and the dissection may extend distally while type B involves the descending aorta distal to the left subclavian artery. We report 12 cases (85.7%) of type A dissection and 2 cases (14.3%) of type B. Tsai and Howard report incidence around 60-70% for type A dissection (Tsai, 2009, Howard *et al.*, 2014). We believe the difference is due to the smaller number of patients included in our study, which is one of its pitfalls. The clinical presentation is non-specific and diverse. Symptoms such as acute-onset chest pain, radiating to the back may arise from the dissection itself while abdominal pain, cerebrovascular manifestations, pulse deficits and pain in the extremities, which are stated as some of the most common symptoms result from visceral ischemia (Jonker *et al.*, 2015).

There are two types of branch-vessel compromise and each has a specific treatment (Fig.1). In static dissection the intimal flap extends into the branch-vessel without a re-entry point. This results in increased pressure or thrombus formation in the false lumen within the branch vessel, causing focal stenosis and end-organ ischemia. Dynamic obstruction affects vessels arising from the true lumen. The intimal flap covers or prolapses into the vessel origin causing pressure deficit. Dynamic obstruction can be determined by cardiac output, blood pressure, heart rate, peripheral resistance of the outflow vessel (Trimarchi *et al.*, 2014). When a vessel arises from the false lumen this may also cause ischemia due to compromised blood flow in the false lumen. End-organ ischemia is a serious complication of branch-vessel involvement which is associated with higher in-hospital mortality (Geirsson *et al.*, 2007). Malperfusion was present in 21.4% of our patients. Similar results are described in literature with hypoperfusion rate of 20-30% (Trimarchi *et al.*, 2014, Geirsson *et al.*, 2007). In our study organ ischemia was caused by dynamic obstruction and origin of the vessel from the false lumen. Trimarici reports dynamic obstruction as the main cause for ischemia while Jonker states that static obstruction was the more common reason (Trimarchi *et al.*, 2014, Jonker *et al.*, 2015). In our study kidneys were the affected organ in all cases with ischemia. Crawford also reports kidneys as one of the most frequently affected organ, together with limb and visceral ischemia (Crawford *et. al*, 2016). In all of our cases CTA was used to determine the diagnosis.

Fig. 3 End-organ ischemia due to branch-vessel involvement



A. B- CTA of Patient 1.
A- MIP reconstruction shows that the right renal artery originates from the true lumen (black arrow) and the left renal artery- from the hypoperfused false lumen (white arrow).
B- axial image of the same patient showing hypoperfusion of the left kidney (white arrow) compared to the right (black arrow).
C- CTA of Patient 2. Axial image demonstrating dynamic obstruction of the left renal artery ostium (white arrow) and consequently hypoperfusion of the left kidney (black arrow)

The rapid acquisition of images, its wide availability, cost-effectiveness and high sensitivity and specificity make it a reliable modality for the confirming or ruling out aortic dissection, possible complications as well as for planning of treatment and patient follow-up (Shiga *et al.*, 2006).

Conclusion

Mulidetector CTA is a fast and reliable method for prompt diagnosis of aortic dissection. It allows also precise investigation in case of branch-vessel involvement which has diverse, non-specific clinical presentation and may lead to serious complications due to end-organ malperfusion.

Geirsson, A. *et al.* (2007) 'Significance of malperfusion syndromes prior to contemporary surgical repair for acute type A dissection: outcomes and need for additional revascularizations', *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 32(2), pp. 255–262. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.04.012.
J.-P., B. (2015) 'Malperfusion syndromes in acute aortic dissection', *CardioVascular and Interventional Radiology*, 38(3 SUPPL. 1), p. S93. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s00270-015-1173-5.
Jonker, F. H. W. *et al.* (2015) 'Acute type B aortic dissection complicated by visceral ischemia', *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Elsevier Inc., 149(4), p. 1081–1086.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.11.012.
Shiga, T. *et al.* (2006) 'Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: Systematic review and meta-analysis', *Archives of Internal Medicine*, 166(13), pp. 1350–1356. Available at: http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.13.1350.
Trimarchi, S. *et al.* (2014) 'Open fenestration for complicated acute aortic B dissection Art of Operative Techniques', *Ann Cardiothorac Surg*, 3(4), pp. 418–422. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.07.08.
Tsai, T. T., Trimarchi, S. and Nienaber, C. A. (2009) 'Acute Aortic Dissection: Perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)', *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. Elsevier Ltd, 37(2), pp. 149–159. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.11.032.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ОБРАЗУВАНЕТО НА ТЕРАТОМИ – ПРОБЛЕМЪТ ПРИ ТЕРАПИЯТА С INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS (IPSCS) И ПРЕДЛОЖЕНИЕ ЗА РАЗРЕШАВАНЕТО МУ ЧРЕЗ ИЗПОЛЗВАНЕТО НА INDUCED PROGENITOR-LIKE (IPL) CELLS

Недялко Христов Гилев, Николина Стайкова Колева
Студенти по медицина, МУ – Пловдив

TERATOMA FORMATION- THE CHALLENGE OF INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS (IPSCS)-BASED THERAPY AND ITS POTENTIAL SOLUTION – INDUCED PROGENITOR-LIKE (IPL) CELLS

Nedyalko Hristov Gilev, Nikolina Staykova Koleva
Medical students, at the Medical University of Plovdiv

Abstract

Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) are laboratory-produced pluripotent cells with preserved developmental potential to form derivatives of all three embryonic germ layers and have multiple and advantageous applications in regenerative medicine. iPSCs are typically derived by introducing OSKM-reprogramming factors, (products of specific sets of pluripotency-associated genes) into somatic cells. Thus, iPCS provide a viable alternative to embryonic stem cells, without ethical implications both in research and medical uses. Despite their advantages, IPSCs pose a risk of teratoma formation which precludes the therapeutic translation of this technology. Teratomas are germ cell tumors commonly composed of multiple cell types derived from one or more of the 3 germ layers. Induced progenitor-like (iPL) cells have the potential to eliminate the iPSCs-therapy associated risks. (iPL) cells are generated by the method of interrupted reprogramming based on carefully timed expression of OSKM reprogramming factors. Interrupted reprogramming allows controlled proliferation yet preservation of lineage commitment. However, changes in the epigenetic landscape are still observed in cells generated by induced reprogramming. Therefore, to avoid signs of aging of the reprogrammed cells and to ensure genomic and phenotypic stability, additional mechanism of inhibition of HMGNs by ACF chromatin remodeling factor should be used. Thus, in vivo reprogramming of somatic cells into IPL cells can completely avoid tumorigenesis by limiting the duration of expression of reprogramming factors.

Key words: Stem cells, Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs), Teratoma, Induced progenitor-like (iPL) cells, Interrupted Reprogramming, OSKM, Oct4, Sox2, Klf4 и c-Myc, HMGN1, HMGN2

Стволовите клетки са неспециализирани клетки, които могат да бъдат намерени в почти всички многоклетъчни организми и имат способността да пролиферират и да се диферницират в различни клетъчни типове. (Becker AJ, 1963) Вследствие на тяхното диференциране те придобиват по-специализиран фенотип, като започват да експресират определен генетичен профил. Според възможностите си за диференциация стволовите клетки се разделят в следните категории- тотипотенти, плурипотенти, мултипотенти и унипотенти. Тотипотентни стволови клетки– това са първите клетки, образували се след деленето на зиготата от първия до третия ден. Те могат да се диференцират във всеки клетъчен тип и да изградят цял, независим, жив организъм. Плурипотентни стволови клетки са изолирани от вътрешната клетъчна маса на бластоциста. Тези клетки могат да се диференцират във всички различни клетъчни типове от трите зародишни листа, но не могат да изградят цялостен организъм. Мултипотентни стволови клетки се диференцират в рамките на един зародишен пласт, но в различни клетъчни типове. Олигопотенти са прогениторни клетки, който могат да се диференцират в няколко определени клетъчни типове. Унипотентни стволови клетки не могат да се диференцират и имат само ограничен брой последващи клетъчни деления. (Weissman IL, 2004); (Bernemann C, 2011)

Ембрионални стволови клетки се изолират от вътрешната клетъчна маса на бластоциста. Те са плурипотенти от тях се развиват всички типове клетки на зародишните пластове - ектодерма, мезодерма и ендодермата.(Thomson JA, 1998)

За да бъде една клетка категоризирана като стволова клетка, трябва да притежават определени характеристики. Клетката трябва да има свойството да се възобнови- да запази недиференцираното си състояние дори след многобройни цикли на клетъчно делене. За да бъде възможно това, стволовите клетки преминават през специален тип деление- асиметрично, при което една от получените клетки е идентична с майчината клетка, поддържайки резервоара на стволови клетки, докато втората претърпява диференциация. (Molofsky AV, 2004) Стволовите клетки притежават специфични молекулни маркери като Oct 3/4 (Scholer, H.R. et al., 1990), SEEA1, SEEA 3 и 4(J. K. Biehl, 2012); (Yu J, 2007); (Bruce, A. et al., 1990), така те могат да се разпознаят в определен тъканен материал. Транскрипционните фактори, които играят ключова роля в молекулните механизми в процеса на диференциация на стволовите клетки: SOX2, NOTCH, WNT, PTEN, p53, c-Myc, както и тези от групата HOX (4, 7, 9 и 10). (Takahashi K, 2006); (Olsson E, 2011)

Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) представляват лабораторно създадени плурипотентни клетки, които притежават способността да се диференцират във всички клетъчни типове и са ключови за съвременната регенеративна медицина. (Takahashi K, 2007); (Yu J, 2007); (Yamanaka S, 2008); (Takahashi K, 2006); (Ramachandran RP, 2011)
В проучване от 2006 г. (Яманака) се съобщава, че са необходими само четири транскрипционни фактора (Oct4, Sox2, Klf4 и c-Myc) за препрограмиране на миши фибробласти (клетки, намерени в кожата и друга съединителна тъкан) в плурипотенти стволови клетки (индуцирани плурипотенти стволови клетки IPCs). Те принуждават клетката да експресира гени, които са важни за поддържането на потентните способности на ЕСК. Тези фактори са избрани, защото участват в поддържането на плурипотентността.
IPCs са приложими са за модели на органоиди и за лекарствени тестове, като използването им елиминира етичните проблеми с използване на ЕСК. (Gucciardo L, 2009); (Yin AH, 1997) Приложението на IPCs има недостатъци. IPCs провокират имуногенност и притежават геномна нестабилност. Основният проблем с тяхното използване е, че водят до образуването на тератоми.

Тератомите са вид несеминомни герминативноклетъчни тумори. Те са резултат от анормално развитие на плурипотентни клетки: зародишни клетки и ембрионални клетки. Обикновено се състоят от множество клетъчни видове, получени от един или повече от трите зародишни листа – ектодерма, мезодерма, ендодерма. Тератомите възникват предимно в мъжките и женските полови жлези, но значително рядко и в сакрума, медиастенума, ретроперитонеума, интракраниалното пространство и др. (Harms D, 2006)

Биологичното поведение и прогнозата на екстрагонадните тератоми са интерпретирани аналогично на туморите в яйчниците и тестисите, като се използват критерии като възраст, размер, присъствие на незрели елементи и съпътстващо соматично злокачествено трансформиране на всеки от неговите елементи. Докато тератомите на яйчника обикновено са кистични, съставени от зрели елементи и почти еднакво доброкачествени, следпубертетни тестикуларни тумори, се счита, че почти винаги носят потенциал за злокачествено поведение, дори когато са съставени изцяло от зрели елементи. (Zhang C, 2009) Транскрипционният фактор SOX2 регулира плурипотентността на стволовите клетки, клетъчната диференциация и туморогенезата. Като ключов фактор, експресията на SOX2 е строго регулирана при транскрипционни и пост-транслационни нива. Повишентие нива на експресията на SOX2 силно корелира с незрелия тератома на яйчниците. (Qianqian Wang, 2018)

Забележителната способност за самовъзобновяване на човешките стволовои клетки се счита за паралел на определени отличителни белези на туморогенезата, (Ben-David U, 2011); (Dreesen O, 2007) която изисква уникална структура на клетъчния цикъл, която се характеризира със съкратена G1 фаза и отсъствие на контролен пункт G1 / S. (Burdon T, 2002); (Ghule PN, 2011) Отсъствието на инхибитори на клетъчния цикъл (Becker KA, 2010); (Faast R, 2004) позволява човешките стволови клетки да пролиферират бързо и да се възобновят постоянно. ESC споделят някои клетъчни и молекулярни фенотипове с ракови клетки. (Dreesen O, 2007); (Blum B, 2008); (Knoepfler PS, 2009) OCT4 е основен транскрипционен фактор за самовъзобновяване и плурипотентност в плурипотентните стволови клетки. OCT4 също така се експресира в някои тумори, (Chang CC, 2008); (Peng S, 2010); (Hoei-Hansen CE, 2005); (Zhang S, 2008) и притежава онкогенен потенциал (Lin Y, 2012); (Gidekel S, 2003) като промотор на клетъчния цикъл. (Lee J, 2010) Тези открития показват, че OCT4 може да има важни роли в регулирането на клетъчния цикъл и туморогенезата.

Елиминиране на проблемите при използване на IPCs може да бъде постигнато чрез използването на IPL-клетки. IPL- клетките са прогенитороподобни клетки, получени чрез „прекъснато препрограмиране“. (Li Guo, 2017). Методът се базира на внимателно регулирана експресия на OSKM (Oct4, Sox2, Klf4 и c-Myc) фактори, индуциращи препрограмиране на обикновена соматична клетка в индуцирана плурипотентна стволова клетка. Прекъснатото препрограмиране допуска контролирано пролифериране с едновременно запазване на поетата посока на специализация. При клоногенни условия, IPL пролиферират и функционират като разклонение на прогенитор-подобна популация.

Съществува директна връзка между образуването на тератоми и продължителността на OSKM експресията. Промоторът, индуцируем от доксициклин, позволява контролирането на включването и изключването на OSKM експресията със съответно приемането или прекратяване на администрирането на лекарството.
При администриране на доксициклин за период не по-дълъг от 5 дни не се наблюдават никаква хистологични аберации т.е. приложението на получените чрез прекъснато препрограмиране IPL-клетките елиминира риска от образуване на тератоми.

Промените в епигенетичния пейзаж се наблюдават и при индуцирано препрограмиране чрез ектопичен транскрипционен фактор на зрели клетки към плурипотентност и по време на преобразуване на съдбата от директна клетъчна линия. Ектопично експресираните транскрипционни фактори са основните движещи сили на епигенетичните промени, които водят до промени в идентичността на клетките; факторите, които регулират топологията на хроматина, организацията на нуклеозомите, хистоновите модификации и достъпността на енхансерите изглежда оказват влияние върху ефективността на препрограмирането на клетките. Например, линкерно H1 протеиново семейство, основен глобален регулатор на структурата и функцията на хроматина, претърпява значителни промени в състава по време на препрограмирането и изглежда, че играе важна роля в посредничеството при създаването на клетъчна идентичност. Вероятно, глобални регулатори на организацията на хроматина, като например архитектурните белтъци, свързващи хроматин с висока степен на мобилност (HMG), биха могли да играят роля в защитата на идентичността на клетките, но тази възможност все още не е напълно проучена. Хроматинови архитектурни протеини, като например H1 и HMGs, са повсеместно експресирани в ядрата на всички гръбначни клетки, потенциално повлияващи епигенетичните процеси и поддържането на клетъчната идентичност в много клетъчни видове. (Bing He, 2018)

Динамичният характер на хроматиновия епигенетичен пейзаж играе ключова роля в създаването и поддържането на идентичност на клетките, но факторите, които влияят върху динамиката на епигенома, не са напълно известни. Установено е, че нуклеозомни свързващи хроматин протеини HMGN1 и HMGN2 преференциално се свързват с епигенетичните локализации на активен хроматин и с клетъчно-специфични енхансери. Загубата на HMGNs повишава скоростта на OSKM индуцирано препрограмиране на миши ембрионални фибробласти (MEFs) в (iPSCs) и ASCL1 индуцирано превръщане на фибробласт в неврони. По време на препрограмирането, причинено от транскрипционния фактор, загубата на HMGNs ускорява изтриването на MEF специфичния епигенетичен пейзаж и установяването на iPSCs-специфичен хроматинов пейзаж, без да се засяга плурипотенцията и диференциационния потенциал. Следователно, протеините на HMGN модулират пластичността на хроматиновия епигенетичен ландшафт, като го стабилизират, а не определят идентичността на клетките. (Bing He, 2018)
За да се осигури геномна и фенотипна стабилност и да се избегне признаци на остаряване на препрограмираните клетки може да се използва механизъм на инхибиране на HMGNs чрез ACF хроматин ремоделиращ фактор. Rattner, 2009)
In vivo препрограмирането може напълно да избегне туморогенезата чрез ограничаване на продължителността на експресията на фактори на препрограмиране. Освен това прекъснатото препрограмиране елиминира различни признаци на стареене и подобрява регенеративния капацитет на възрастните тъкани.

IPL- клетките са бъдещето на регенеративната медицина. In vivo препрограмирането би могло да осигури нови терапевтични възможности за лечение на различни заболявания като инфаркт на миокарда, болест на Паркинсон или инсулт, при които загубата на специфични клетъчни типове не може да бъде решена чрез съвременно използваните терапии. (Itzhaki-Alfia, 2009); (Weissman, 2000); (Ramachandran, 2011)

Източници:

1. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science. 1998;282(5391):1145–1147.

2. Gucciardo L, Lories R, Ochsenbein-Kölble N, Done' E, Zwijsen A, Deprest J. Fetal mesenchymal stem cells: isolation, properties and potential use in perinatology and regenerative medicine. BJOG. 2009;116(2):166–172.

3. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell. 2007;131(5):861–872.

4. Yu J, Vodyanik M, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science. 2007;318(5858):1917–20.

5. Yamanaka S, Jinliang Li, Kania G, et al. Pluripotency of embryonic stem cells. Cell Tissue Res. 2008;331:5–22.

6. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell. 2006;126:663–676.

7. Li Guo, Golnaz Karoubi et al. Generation of Induced Progenitor-like Cells from Mature Epithelial Cells Using Interrupted Reprogramming. Cell. 2017 StemCellReports

Vol. 9 1780–1795 December 12, 2017

8. Itzhaki-Alfia A, Leor J, Raanani E, Sternik L, Spiegelstein D, Netser S, Holbova R, Pevsner-Fischer M, Lavee J, Barbash IM. Patient characteristics and cell source determine the number of isolated human cardiac progenitor cells. Circulation. 2009;120:2559–2566.

9. Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, Almeida-Porada G, Ogawa M, Leary AG, et al. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. Blood. 1997;90:5002–5012.

10. Weissman IL; Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. Cell. 2000 Jan 7;100(1):157-68. 100: 157-168.

11. Ramachandran RP, Yelledahalli LU (2011) Exploring the Recent Advances in Stem Cell Research. J Stem Cell Res Ther 1: 113.

12. Harms D, Zahn S, Gobel U et al. Pathology and molecular biology of teratomas in childhood and adolescence. Klin Padiatr 2006;218:296–302.

13. Zhang C, Berney DM, Hirsch MS et al. Evidence supporting the existence of benign teratomas of the postpubertal testis: a clinical, histopathologic, and molecular genetic analysis of 25 cases. Am J Surg Pathol 2013;37:827–835.

14. PHF20L1 antagonizes SOX2 proteolysis triggered by the MLL1/WDR5 complexes Qianqian Wang; Min Yu; Yue Ma; Xiaoming Zhang; Hui Zhang; Shuiming Li; Rongfeng Lan; Fei Lu Laboratory Investigation 98, pages1627–1641 (2018)

15. Ben-David U, Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells. Nat Rev Cancer 2011; 11: 268–277

16. Dreesen O, Brivanlou AH. Signaling pathways in cancer and embryonic stem cells. Stem Cell Rev 2007; 3: 7–17.

17. Burdon T, Smith A, Savatier P. Signalling, cell cycle and pluripotency in embryonic stem cells. Trends Cell Biol 2002; 12: 432–438.

18. Ghule PN, Medina R, Lengner CJ, Mandeville M, Qiao M, Dominski Z et al. Reprogramming the pluripotent cell cycle: restoration of an abbreviated G1 phase in human induced pluripotent stem (iPS) cells. J Cell Physiol, 2011 May;226(5):1149-56

19. Becker KA, Stein JL, Lian JB, van Wijnen AJ, Stein GS. Human embryonic stem cells are pre-mitotically committed to self-renewal and acquire a lengthened G1 phase upon lineage programming. J Cell Physiol 2010; 222: 103–110.

20. Faast R, White J, Cartwright P, Crocker L, Sarcevic B, Dalton S. Cdk6-cyclin D3 activity in murine ES cells is resistant to inhibition by p16(INK4a). Oncogene 2004; 23: 491–502.

21. Blum B, Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic stem cells. Adv Cancer Res 2008; 100: 133–158.

22. Knoepfler PS. Deconstructing stem cell tumorigenicity: a roadmap to safe regenerative medicine. Stem Cells 2009; 27: 1050–1056.

23. Chang CC, Shieh GS, Wu P, Lin CC, Shiau AL, Wu CL. Oct-3/4 expression reflects tumor progression and regulates motility of bladder cancer cells. Cancer Res 2008; 68: 6281–6291.

24. Peng S, Maihle NJ, Huang Y. Pluripotency factors Lin28 and Oct4 identify a sub-population of stem cell-like cells in ovarian cancer. Oncogene 2010; 29: 2153–2159.

25. Hoei-Hansen CE. Application of stem cell markers in search for neoplastic germ cells in dysgenetic gonads, extragonadal tumours, and in semen of infertile men. Cancer Treat Rev 2008; 34: 348–367.

26. Zhang S, Balch C, Chan MW, Lai HC, Matei D, Schilder JM et al. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. Cancer Res 2008; 68: 4311–4320.

27. Lin Y, Yang Y, Li W, Chen Q, Li J, Pan X et al. Reciprocal regulation of Akt and Oct4 promotes the self-renewal and survival of embryonal carcinoma cells. Mol Cell 2012; 48: 627–640.

28. Gidekel S, Pizov G, Bergman Y, Pikarsky E. Oct-3/4 is a dose-dependent oncogenic fate determinant. Cancer Cell 2003; 4: 361–370.

29. Lee J, Go Y, Kang I, Han YM, Kim J. Oct-4 controls cell-cycle progression of embryonic stem cells. Biochem J 2010; 426: 171–181.

30. Binding of HMGN proteins to cell specific enhancers stabilizes cell identity; Bing He, Tao Deng, Iris Zhu, Takashi Furusawa, Shaofei Zhang, Wei Tang, Yuri Postnikov, Stefan Ambs, Caiyi Cherry Li, Ferenc Livak, David Landsman & Michael Bustin; Nature Communicationsvolume 9, Article number: 5240 (2018)

31. Molofsky AV, Pardal R, Morrison SJ. Diverse mechanisms regulate stem cell self-renewal. Curr Opin Cell Biol. 2004;16(6):700–7.

32. Jesse K. Biehl, B.S., Ph.D. candidate and Brenda Russell, Ph.D., Professor, National Institutes of Health resource for stem cell research. [May 28, 2008];The stem cell information appendix C page.

33. Yu J, Vodyanik M, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science. 2007;318(5858):1917–20.

34. Scholer, H.R. et al. (1990) Nature 344:435.

35. Bruce, A. et al. (1990) BioEssays 12:173.

36. Becker AJ, McCulloch EA, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. Nature. 1963; 197:452–4.

37. Olsson E, Honeth G, Bendhal PO, Saal LH, Gruvberger-Saal S, Ringner M, et al. CD44 isoforms are heterogeneously expressed in breast cancer and correlate with tumor subtypes and cancer stem cell markers. BMC Cancer. 2011; 11:418.

38. Bernemann C, Greber B, Ko K, Sterneckert J, Han DW, Araúzo-Bravo MJ, et al. Distinct developmental ground states of epiblast stem cell lines determine different pluripotency features. Stem Cells. 2011; 29(10):1496–1503

39. Mobility Barbara P. Rattner, Timur Yusufzai and James T. Kadonaga Section of Molecular Biology, University of California, San Diego, La Jolla, CA 92093-0347, USA. HMGN Proteins Actin Opposition to ATP-Dependent Chromatin Remodeling Factors To Restrict Nucleosome. Molecular Cell. 2009; 34 620–626

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЕХОКАРДИОГРАФСКИ ПОКАЗАТЕЛИ И N-TERMINAL PRO-BNP ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ВЪЗРАСТНИ И СТАРИ ХОРА С ДЕКОМПЕНСИРАНА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Фредерик Григоров
МУ-Плевен, УМБАЛ-Плевен

ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS AND N-TERMINAL PRO-BNP IN HOSPITALIZED ELDERLY PEOPLE WITH DECOMPENSATED HEART FAILURE

Frederik Grigorov
MU-Pleven, UMHAT-Pleven

Abstract: Although in the last decades there have been significant advances in the treatment of heart failure, morbidity and mortality remain high, particularly in the elderly. Heart ultrasound and N-terminal pro b-type natriuretic peptide assessment seem to be useful for personalized treatment in elderly people with decompensated heart failure(HF). To examine this 71 hospitalized patients with decompensated HF(DHF) were involved in a study(mean age 72.9±7.5) and baseline echocardiographic evaluation and the levels of N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and High sensitivity C-reactive protein measurements were carried out. In patients with baseline value of NT-proBNP over 1000 pg/ml the measurement of NT-proBNP and High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) was repeated. The changes of HF signs and symptoms during hospitalisation and in-hospital and the 30 day mortality after hospitalization were analyzed. All 3 patients with value of NT-proBNP over 35000 pg/ml died within the first 4 days after hospitalisation. Significant factors for in-hospital mortality of elderly with DHF were values of NT-proBNP. In multivariate analysis NT-proBNP but not hsCRP and ejection fraction(EF) were significant and independent factors for in-hospital mortality. No significant and independent relationship was established between 30 day mortality and the changes of NT-proBNP, hsCRP levels and EF. Our study provides encouraging results that simultaneous echocardigraphic evaluation and measurement of NT-proBNP values may be of significance for personalised HF treatment in the elderly. The last and whether serial in-hospital echocardiographic assessments and measurement of NT-proBNP are important for the long-term prognosis in the elderly with DHF is to be investigated.

Въведение: Сърдечната недостатъчност е значим проблем за съвременното здравеопазване, свързан със значителен финансов натиск върху здравеопазните системи. И понастоящем честотата и заболеваемостта от сърдечна недостатъчност(СН) са високи и значително нарастват с възрастта(Blair, 2013; Go, 2013; Mozaffarian, 2016; Ponikowski, 2014). Значимо се увеличава броя на хоспитализациите и рехоспитализациите по повод на СН, а независимо от успехите в лечението и през последните години прогнозата на СН остава неблагоприятна и ежедневния контрол при отделните пациенти е предизвикателство(Cesari, 2003). България е страна със застаряващо население, а сърдечната недостатъчност при възрастни и стари хора е също един от най-честите проблеми в кардиологичната практика. Изследването на нивото на B-type natriuretic peptide е не само полезно допълнение за диагностициране и

мониториране на пациентите със сърдечна недостатъчност, но изследвания сочат, че N-terminal pro b-type natriuretic peptide предоставя независима прогностична информация по отношение на риска от смърт и рехоспитализация. Същевременно обаче, популационни проучвания показват, че нивата на B-type natriuretic peptide (BNP) и N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP) не само нарастват с възрастта, но също са значимо по-високи при жените в сравнение с мъжете (Wang, 2002; Raymond, 2003). Обръща се внимание, че са необходими допълнителни инструменти, които да улеснят индивидуализирането на контрола на СН(Braunwald, 2001). Предвид трудностите в диагностиката и лечението на СН, свързани с полиморбидитета и повишения риск за ятрогенни усложнения, характерни за възрастните и стари хора и при ограничените ресурси за здравеопазване, маркер подходящ за диагностициране, прогностична оценка, контрол на лечението е особено ценен. NT proBnP се очертава като важен показател за диагностициране на болни със СН, но проучванията насочени специално към възрастните и стари хора на ролята му за стратификация на риска, за прогностична оценка и контрол на СН заедно с показатели от ехокардиографско изследване са сравнително малко.

Материал и методи: На 71 болни(32 мъже и 39 жени) на възраст над 60 години, хоспитализирани по повод на прояви на сърдечна недостатъчност(II-IV функционален клас СН според критериите на NYHA) е изследвано нивото на NT-proBNP през първите 2 дни след хоспитализацията. На пациентите с установено при хоспитализацията ниво на NT-proBNP над 1000 pg/ml е повторено изследването на NT-proBNP и на нивото на High sensitivity C-reactive protein. Изследването на NT-proBNP е осъществено чрез имунен анализ предназначен за *in vitro* количествено определяне на разположения в N – края B – тип натриуретичен пептид (NT-proBNP) в човешки серум и плазма. Проведеното изследване на High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) е осъществено чрез латекс имунотурбидиметричен метод, определян с биохимичен анализатор, при граница на чувствителност 0.10 мг/л, горна граница 160 мг/л, референтен ранг до 5мг/л. На всички болни при хоспитализацията е осъществена ехокардиографска оценка на състоянието на сърдечните структури и функции(размери на сърдечните структури и обеми, фракция на изтласкване, доплер оценка на кръвния поток, налягане в белодробната артерия), проведени са също и биохимични изследвания. Отчитани са промяната в клиничните прояви (промяна на функционалния клас СН (ФК СН), продължителността на хоспитализацията и краткосрочната прогноза (болничен и 30 дневен леталитет). При анализа на данните са използвани параметричен, корелационен и регресионни анализи. Статистическа значимост е приета при $p<0.05$.

Резултати: На табл.1 са представени някои показатели и клинични характеристики на проучваната група лица.

Табл.1	Ср.стойност	Стандартно отклонение
Възраст (години)	72.947	7.4493
Фракция на изтласкване(Teichholz) (%)	46.979	12.009
Фракция на изтласкване (Simpson)(%)	46.372	12.856
NT-proBNP(pg/ml)	3831.4	6793.4
hsCRP (mg/ml)	12.381	26.013
Продължителност на болничния престой (дни)	6.8243	2.8734
Пол (отн.дял мъже/жени)	45/55	

Нивата на NT-proBNP и фракцията на изтласкване(Teichholz) при починалите по време на хоспитализацията пациенти и при дехоспитализираните са съответно 11762.22 pg/ml към 3230.58 pg/ml и 29.14% към 48.33%. Установи се, че екстремно високите нива на NT-proBNP са свързани с неблагоприятна краткосрочна прогноза при хоспитализираните възрастни и стари хора по повод на декомпенсирана СН. Всичките 3-ма пациенти с екстремно високи нива на NT-proBNP (над 35000 pg/ml) са с летален изход до 4-я ден от хоспитализацията. Средните нива на NT-proBNP при починалите пациенти са значимо по-високи спрямо нивата при дехоспитализираните. Фракцията на изтласкване (ФИ) е значимо по-ниска при починалите спрямо дехоспитализираните пациенти. Нивата на NT-proBNP са значим и независим фактор за вътреболничен леталитет при проучваните пациенти на възраст над 60 години, хоспитализирани по повод на декомпенсирана СН (Табл.2)

Factors	B	SE	Wald	df	Sig.
NT-proBNP	0.000155	6.51E-05	5.686763	1	0.017093
hsCRP	-0.00269	0.039557	0.004622	1	0.945798
Age	0.003218	0.154177	0.000436	1	0.98335
Sex	-0.74913	1.343782	0.310783	1	0.5772

Установи се значима и положителна връзка между нивото на NT-proBNP и леталитета. Значима, висока и положителна корелационна зависимост бе установена само между нивото на NT-proBNP и вътреболничния леталитет (0.8284489, p=0.000). Продължителността на хоспитализацията показва значима, умерена и положителна връзка с нивата на NT-proBNP при хоспитализацията(r=0.3323341, p=0.0038172). Сърдечната функция оценена чрез ФИ показва значима връзка с нивото на NT-proBNP. Установи се висока, значима и негативна корелация (Pearson) между ФИ(Teichholz)(-0.50128563, p=0.000) и ФИ (Simpson)(-0.5570186, p=0.000) и нивата на NT-proBNP. Умерена, значима и негативна е връзката между ФИ и вътреболничния леталитет(r=-0.31731, p=0.001832 и r=-0.30632, p=0.004126 съответно) сред проучваната група пациенти на възраст над 60 години хоспитализирани по повод на декомпенсирана СН. Негативна, но слаба и незначима е връзката между ФИ и продължителността на хоспитализацията(r=-0.2107024, p=0.071552 и r=-0.18915, p=0.125273 съответно). При проучвана от нас група пациенти над 60 години хоспитализирани по повод на декомпенсирана СН не се установи значима връзка между възрастта, пола, ФК СН с леталитета и продължителността на хоспитализацията. Също не се установи значима корелационна зависимост между възрастта и пола с нивото на NT-proBNP.

Обсъждане: Нивото на NT-proBNP отразява степента на лявокамерната дисфункция и е важен прогностичен показател за вътреболничния леталитет. Настоящото проучване предоставя доказателства, че еднократното изследване на NT-proBNP при хоспитализацията на пациенти на възраст над 60 години, хоспитализирани по повод на декомпенсирана СН има пресказваща стойност по отношение на вътреболничния леталитет, която е по-значима от нивото на ФИ. Според нас е необходимо да продължи проучването на наличие на прагови нива на NT-proBNP по отношение на краткосрочната прогноза при пациенти на възраст над 60 години. Резултатите от проучването предоставят допълнително данни, че нивото на NT-proBNP и при пациенти на възраст над 60 години, хоспитализирани по повод на декомпенсирана СН е подходящ клиничен индикатор за вътреболничния леталитет и продължителността на болничния престой. Считаме, че данните от проучването са основание за проучване дали изследването на NT-proBNP може да е полезно за стратификация на пациенти на възраст над 60 години, хоспитализирани по повод на декомпенсирана СН с цел оптимизиране разходите за болнично лечение при съхранено

качество на медицинската помощ. Нашето проучване считаме предоставя окуражаващи данни, че едновременната преценка на ехокардиографски показатели на сърдечната функция и на нивото на NT-proBNP може да е от значение за персонализиране на лечението на СН. Дали серийното изследване на нивата на NT-proBNP и на ФИ позволяват по-прецизна прогностична преценка при пациенти на възраст над 60 години, хоспитализирани по повод на декомпенсирана СН, а дали и за стратификация за индивидуален терапевтичен подход предстои да бъде проучено.

Литература:

1. Blair J.E.A., M.Huffman, S.J.Shah Heart Failure in North America, Current Cardiology Reviews, 2013, 9, 128-146.
2. Braunwald E. Congestive heart failure: a half century perspective. Eur Heart J, 2001, 22: 825–836.
3. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the health ABC study. Circulation, 2003, 108, 19, 2317-2322.
4. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al: Executive summary: Heart Disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation, 2013, 127:143–152.
5. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee Heart disease and stroke Statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation, 2016, 133: e38–e360.
6. Ponikowski P., Anker S.D., Al Habib K.F. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail, 2014, 1: 4–25.
7. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. Heart, 2003, 89(7): 745–751.
8. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. Am J Cardiol, 2002, 90(3): 254–258.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ТЕНДЕНЦИИ В ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТТА НА БОЛНИЧНИЯ ПРЕСТОЙ ПРИ БОЛНИ СЪС СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Фредерик Григоров
МУ-Плевен, УМБАЛ-Плевен

TRENDS IN THE DURATION OF HOSPITAL STAY IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

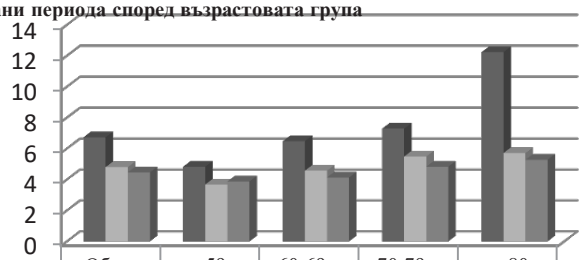
Frederik Grigorov
MU-Pleven, UMHAT-Pleven

Abstract: The proportion of the elderly in the age structure of the populations increased. Elderly more often have cardiovascular diseases(CVD) which are among the most common causes of hospitalizations. The duration of hospitalization is among the main factors determining the cost of hospital treatment. We studied the length of hospitalization over three biennial periods. We have established a significant reduction in hospital stay. The most pronounced is the decrease of the hospital stay for the age group over 80 years. Whether this steady trend in the reduction of hospital stay is a risk of worsening the prognosis and is the reason for more re-hospitalizations due to insufficiently stabilized condition will be studied.
Key words: elderly, cardiovascular diseases, trends, duration of hospitalization

Въведение: Нараства относителния дял на възрастните и стари хора, а честотата на сърдечно-съдовите заболявания(ССЗ) нараства с възрастта (Mozaffarian, 2016; Benjamin, 2017; Jackson, 2011). Възрастните и стари хора по-често се нуждаят от медицинска помощ и болнично лечение по повод на сърдечно-съдови заболявания(ССЗ)(Lloyd-Jones, 2009), а продължителността на болничния престой е сред основните фактори определящи разходите за болнично лечение (Philbin, 2001). Хоспитализациите нерядко са причина, но и резултат от проблеми със социален характер(Perelman, 2011), специално при възрастни и стари хора. Съобщава се, че около 10% от хората на възраст над 65 години са с функционална непълноценност, но сред болните от ССЗ относителния дял на лицата с влошено функционално състояние достига до 60%(Collard, 2012). Функционалната непълноценност е причина за по-чести хоспитализации(Clegg, 2013*)* и е свързана с по-висок болничен леталитет и по-чести рехосхпитализации(Myers, 2014). Основната част от разходите за лечение на ССЗ са за болнично лечение и намаляването на продължителността на болничния престой е логична цел, тъй като е свързано със значително намаляване на разходите. От друга страна, правилната оценка на състоянието на пациента, провеждането на нужните изследвания и избора на подходящо лечение изисква време и намаляването на болничния престой може да увеличи риска за неправилни клинични преценки, за неподходящо лечение и за дехоспитализиране на пациентите в недостатъчно стабилизирано състояние. Същевременно, ако са направени правилни клинични оценки на състоянието и е проведено адекватно лечение не се очаква допълнителна полза от удължаването на болничния престой, но се генерират ненужни големи разходи, а пациентите се поставят под допълнителен риск за усложнения като нозокомиални инфекции, които може допълнително да удължат болничния престой. Някои от факторите свързани с увеличена продължителност на болничен престой са потенциално модифицируеми, но при други контролът е труден,

поради което проучванията на тенденциите в продължителността на хоспитализацията и на факторите, влияещи на продължителността на болничния престой могат да помогнат за оптимизиране на разходите при съхраняване качеството на медицинската помощ.
Цел: Да се проучи тенденцията в продължителността на болничното лечение при възрастни и стари хора със ССЗ.
Материал и методи: Проучването обхваща последователно хоспитализирани болни със сърдечно-съдови заболявания през три двугодишни периода 2007-2008 година (първи период) и 2015-2016 година(2-ри период) и 2017-2018година(трети период). За източник на информация е използвана медицинска документация от хоспитализациите, книгите за приети в стационара болни и историите на заболяване. От хоспитализираните в първа кардиологична клиника на УМБАЛ-Плевен болни през първия двугодишен период са включени в проучването 1021 лица (ср.възраст 65.8±12.0, от които 563 мъже – 55.1%), от хоспитализираните през 2-я двугодишен период са включени 523 болни (средна възраст 66.9±12.3г., от които 277 мъже - 52.9%), а от хоспитализираните през 3-я двугодишен период са включени 1003 болни (средна възраст 66.7±12.6г., от които 558 мъже - 55.6%). Анализът на данните е осъществен за 3-те двугодишни периода по възрастови групи до 59 години и над 60 години, до 64 години и над 65 години, а също за възрастовите групи 60-69години, 70-79години и над 80 години. Наличие на множествена патология е приемано при наличие на повече от 1 придружаващо заболяване на заболяването повод за хоспитализация. За обработката на данните са използвани параметричен и непараметричен и корелационен анализи. Статистическа значимост е приемана при $p<0.05$. При 87 от хоспитализираните през 3-я период е определен индекс на функционална непълноценност (ИФН)(FI-fraility index), като е приложен модела описан от Samuel Searle и съавт.(Searle, 2008) с анализирани 32 от 40-те променливи, като за всеки от тези пациенти е получен резултат от 0 до 32. Индекса на функционална непълноценност варира между 0 и 1 и е изчислен като резултата за всеки пациент е разделен на 32. Наличие на функционална непълноценност е приемана при ИФН≥0.25(т.е. при наличие на поне 8 признака от анализираните 32).
Резултати: Значимо ($p<0.001$) по-голяма е средната продължителност на болничния престой за проучваната група болни през 1-я период спрямо средната продължителност на болничния престой за проучваната група болни през 2-я период и 3-я период(Фиг.1).

Фиг.1 Средна продължителност на хоспитализацията през 3-те проучвани периода според възрастовата група

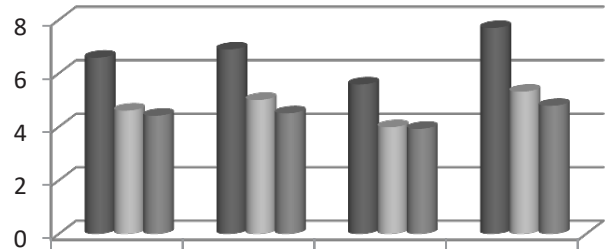


	Общо	до 59г.	60-69г.	70-79г.	над 80г.
I-ви период ср.продълж. на хоспитализацията (дни)	6.73	4.83	6.48	7.29	12.23
II-ри период ср.продълж. на хоспитализацията (дни)	4.8	3.68	4.57	5.49	5.71
III-ти период ср.продълж. на хоспитализацията(дни)	4.46	3.88	4.13	4.83	5.28

Значимо по-малка е средната продължителност на болничния престой през 2-я и 3-я период спрямо 1-я период и за всички възрастови групи, включително и за всички възрастови групи по възрастовата класификация на СЗО. Най-голямо е снижението на средната

продължителност на болничния престой във възрастовата група над 80 години. С нарастване на възрастта нараства средната продължителност на болничния престой и през трите проучвани периода, както при мъжете така и при жените, но само през първия проучван период различията между средната продължителност на хоспитализацията са значими между всички възрастови групи. Както за възрастта до 64 години, така и за възрастта над 65 години се установява значимо($p<0.001$) по-малка средна продължителност на болничния престой през 2-я и 3-я проучвани периоди спрямо първия. И през 3-те проучвани периода средната продължителност на хоспитализацията е по-голяма за възрастовата група над 65г., в която се установява и устойчива тенденция за намаляване на продължителността на болничния престой (Фиг.2).

Фиг.2 Средна продължителност на хоспитализацията според пола и във възрастовите групи 65+ и до 64години



	мъже	жени	до 64г.	над 65г.
	пол		възрастова група	
I-ви период ср.продълж. на хоспитализацията (дни)	6.59	6.9	5.59	7.7
II-ри период ср.продълж. на хоспитализацията (дни)	4.61	5.01	3.99	5.32
III-ти период ср.продълж. на хоспитализацията (дни)	4.42	4.51	3.93	4.79

И през 3-те периода средната продължителност на хоспитализацията е по-голяма при жените спрямо мъжете, но различието е незначимо. Установява се устойчива тенденция за намаляване продължителността на хоспитализацията и при двата пола. Според диагнозата повод за хоспитализация се установява най-голямо снижение на средната продължителност на болничния престой при хоспитализация по повод на НАП (нестабилна ангина пекторис). Установява се положителна и значима корелационна зависимост между продължителността на хоспитализацията и наличието на множествена патология, като най-голяма е средната продължителност на хоспитализацията при наличие на 3 и повече придружаващи заболявания. Подобна зависимост се установява и между индекса за функционална непълноценност и средната продължителност на хоспитализацията. Средната продължителност на болничния престой при проучваните болни с ИФН≥0.25 е по-висока спрямо болните с ИФН<0.25.

Обсъждане: Тенденцията за намаляване на продължителността на болничното лечение, съобщавана от редица автори(Bueno, 2010; Christ, 2016, Minges, 2015; Qian Li, 2015; Smith, 2016) се потвърждава и от нашето проучване при болни със сърдечно съдови заболявания(ССЗ), в което се установява и най-изразено снижение на продължителността на болничното лечение специално при възрастни и стари хора. Същевременно продължителността на болничния престой остава най-голяма при възрастните и стари хора, което, предвид данните от настоящото проучване, най-вероятно се дължи на по-честите множествена патология и влошено функционално състояние при възрастните и

стари хора. Съобщава се, че функционалното състояние преди хоспитализацията и социално-демографски фактори са по-силни прогностични фактори от класическите при възрастни и стари хора(Delgado, 2012) и предвид установените в нашето проучване данни, считаме, че решението за дехоспитализация при възрастни и стари хора следва да се взема след съобразяване и на данните за функционалното им състояние. Дали установената от нас устойчивата тенденция за намаляване на болничния престой не крие рискове за влошаване на прогнозата и за повече рехоспитализации, с по-продължителен болничен престой на годишна база, поради недостатъчно стабилизирано състояние предстои да бъде проучено.

Литература:

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2017; 135:e146–e603.;
2. 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.
3. 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.
4. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. Lancet. 2013;381:752–762.
5. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, et al.. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2012;60:1487–1492.
6. Delgado E, Suárez FM, López V, et al. Mortality and functional evolution at one year after hospital admission due to heart failure (HF) in elderly patients. Arch Gerontol Geriatr. 2012,54(1),261-265.
7. Jackson CF, Wenger NK Cardiovascular disease in the elderly. Rev Esp Cardiol. 2011;64(8):697-712.
8. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2009,119(3), e21-181.
9. Minges KE, Bikdeli B, Wang Y, et al. National Trends in Pulmonary Embolism Hospitalization Rates and Outcomes for Adults Aged ≥65 Years in the United States (1999 to 2010). Am J Cardiol. 2015 Nov 1;116(9):1436-42.
10. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016; 133(4):e38-e360.;
11. Myers V, Drory Y, Gerber Y Clinical relevance of frailty trajectory post myocardial infarction. Eur J Prev Cardiol. 2014;21:758–766
12. Perelman J, Closon MC. Impact of socioeconomic factors on in-patient length of stay and their consequences in per case hospital payment systems., 2011, 16(4),197-202
13. Philbin EF, McCullough PA, Dec GW *et al.* Length of stay and procedure utilization are the major determinants of hospital charges for heart failure. Clin Cardiol 2001,24,56–62.
14. 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
15. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. BMC Geriatr. 2008;8:24.
16. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, et al. Analysis of National Trends in Admissions for Pulmonary Embolism. Chest. 2016, 150(1), 35-45.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

АСЕ-ИНХИБИТОРИ И АНГИОЕДЕМ – ИЗВЕСТЕН, НО ЗАБРАВЯН ПРОБЛЕМ

Татяна Григорова, МИ на МВР-София
Румяна Григорова, МУ-София

ACE- INHIBITORS AND ANGIOEDEMA – KNOWN, BUT FORGOTTEN PROBLEM

Tatyana Grigorova, Medical Institute of Interior- Sofia
Rumyana Grigorova, Medical University- Sofia

Abstract: Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) are the leading cause of drug-induced angioedema because they are widely prescribed. Patients most commonly present with swelling of the lips, tongue, or face. Urticaria and itching are notably absent.Although the risk to an individual is relatively low and in most cases the disorder is self-limited and spontaneous episodes of apparently unprovoked angioedema stop with the discontinuation of the medication, in a subset of patients, hospitalization and even intubation are required for airway protection. The diagnosis is made clinically. There are no laboratory studies that establish the diagnosis. The nonallergic nature of the reaction renders traditional therapies (corticosteroids and antihistamines) ineffective because those agents do not modify the proposed pathophysiology. Conventional treatment with regimens used to control allergic angioedema is ineffective in this condition and there are generally not protocols in place in the ED and there is a lack of immediate access to appropriate drugs for bradykinin-mediated angioedema. Knowledge of the side effects produced by this class of medication may help patients avoid unnecessary, costly, and often invasive diagnostic evaluations.
Keywords: ACEI, adverse drug reactions, angioedema

Откриването и развитието на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕИ) имат съществено значение при лечението на хипертония и застойна сърдечна недостатъчност(СН). (Mladic, 2017). Значителен принос имат изследванията от средата на 60-те години на миналия век на биохимикът Mauricio Rocha, който започва да изучава отровата на змията Botrops jararaka, тъй като обръща внимание на известен тогава факт, че работниците в банановите плантации на Югозападна Бразилия, които са ухапани от змията, внезапно след това се сриват на земята и се установява драстичен спад на кръвното налягане. (Patlak, 2004). Години по-късно на пазара се появява и първият регистриран АСЕИ – Каптоприл (Smith, 2003) и още от 80-те години на 20-ти век АСЕИ намират приложение за лечение на хипертония и застойна СН(Campo, 2013). Днес АСЕИ са сред най-често предписваните медикаменти, използвани и за лечение на диабетна нефропатия и вторична профилактика след миокарден инфаркт (МИ)(Knecht, 2014). Употребата на АСЕИ се увеличава през последните години и от 35-40 милиона назначения на АСЕИ през 2001 г. възлиза на приблизително 160 милиона през 2011 г. само в САЩ (Chan, 2015; Soo, 2015). Във Великобритания Рамиприл е водещият медикамент сред лекарствата за артериална хипертония(АХ) и СН с почти 26 милиона назанчения за 2014 г., което показва увеличение от 17 милиона предписания от 2004 г. насам(Mahmoudpour, 2016). АСЕИ са били обект на

множество клинични проучвания и е установено, че АСЕИ са безопасни и ефективни при повечето пациенти(Wadelius, 2014), но въпреки че се понасят добре, тези медикаменти могат да причинят и сериозни нежелани реакции като ангиоедемът(АЕ) и сухата дразнеща кашлица са двете най-важни нежелани странични реакции(Dykewicz, 2004). При прогресивното увеличаване на употребата на АСЕИ и разширяване на индикациите за лечение с АСЕИ във времето паралелно се увеличават и нежеланите ефекти, предизвикани от АСЕИ(Campo, 2013). През последните десетилетия нараства броят на хоспитализациите за АЕ и се счита, че това е свързано с увеличеното предписване на АСЕИ през този период(Campo, 2013; Mahmoudpour, 2013). АЕ е сериозен, потенциално животозастрашаващ нежелан ефект при употребата на АСЕИ (Scalese, 2016), като още през 1980 се появяват и първите доклади за АСЕИ като причина за АЕ(Wilkin, 1980), а с времето нарастват и данните, че АЕ може да бъде сериозно и дори животозастрашаващо усложнение при някои пациенти и са съобщени повече нежелани реации, включително сериозен ангиоедем на горните дихателни пътищаи дори смърт поради задушаване (Olesen, 2003; Fast, 2011; Kongstad, 2012; Roberts, 2012; Hoover, 2010), както и фатален изход(Ulmer, 1992).

Представяме няколко типични случая на пациенти от алергологичната ни практика.

Случай 1- мъж на 41г., без лична анамнеза за алергия, с фамилна анамнеза за атопия(син с полиноза). 11 месеца преди хоспитализацията започнал лечение с АСЕ-инхибитор. 2 седмици преди хоспитализацията получил зачервяване и лек оток в областта на дясна длан. Хоспитализиран поради персистиране на отоците и ангажиране вече на уста и език. Следва спиране на АСЕИ и при провеждано лечение оплакванията отзвучават и няма рецидив. Назначен е нов медикамент за лечение на АХ и е постигнат добър контрол на артериалното налягане(АН).

Случай 2- Жена на 78г, без лична и фамилна анмнеза за атопия, полиморбидна, с трудно контролируема АХ, със стойности на АН достигащи до 200/100mmHg. Постъпва с оплаквания от «надебеляване» на езика, затруднено преглъщане и задух. Не се повлиява от антихистамини, провежда лечение с АСЕИ и калциев антагонист. Отокът е овладян при хоспитализацията. След спиране на комбинирания препарат и изключване на АСЕИ и АРБ от терапевтичната схема на АХ, липсват рецидиви на ангиоедема.

Случай 3 - Мъж на 40г., без лична и фамилна анмназа за атопия, провежда лечение на АХ с АРБ и калциев антагонист. Преди провеждал лечение на АХ с АСЕИ, който поради нежелани странични ефекти заменен с АРБ. Постъпва поради изразена оточност в областта на лицето, усещане за задушаване, промяна в гласа и болки в гърлото, както и изразен сърбеж по дланите. Съобщава за поредица от епизоди на ангиоедем, които били леки и отзвучавали спонтанно. След корекция на антихиперензивната терапия (бета-блокер и /или калциев антагонист) и при провеждано лечение с антихистамини и кортикостероиди оплакванията отзвучават и няма рецидив при постигнат добър контрол на АХ.

Случай 4 - Мъж на на на 76г., без лична и фамилна анмназа за атопия, постъпва по повод ангиоедем, с ангажиране на лицето, оток на устинте и езика, без усещане за задух, и промяна в гласа. Подобен инцидент не е първи за пациента. Пациентът е с диагностицирана АХ от около 15 години преди хоспитализацията, провежда лечение с АСЕИ и бета-блокер и е постигнат добър контрол на АН. След корекция на антихиперензивната терапия с калциев антагонист оплакванията отзвучават и няма рецидив, като се постига и добър контрол на АН.

Дискусия: Предвид нарастващата употреба на АСЕИ познаването на механизма, хода, прогнозата, усложненията, лечението и рисковите фактори за индуциран от АСЕИ ангиоедем (АСЕИ-АЕ) са важни за определяне поведението при всеки пациент, на когото е предписан АСЕИ, защото са възможни и тежки реакции, изискващи хоспитализация, интензивно лечение и дори интубация, като са докладвани дори фатални инциденти. Макар че общата честота на АЕ при пациенти, приемащи АСЕИ се съобщава между 0,1% и 0,7% (Mann, 2008; Makani, 2000; Quan, 2009; Miller, 2008; Kostis, 2004) приложението на АСЕИ е водеща причина за индуциран от медикаменти АЕ, който годишно в САЩ представлява до

40% от посещенията в спешните звена по повод АЕ(Banerji, 2008) и е често срещана причина за алергологични консултации по повод АЕ и в нашата алергологична практика. АЕ може да се появи при всеки АСЕИ и е нежелан ефект при този клас медикаменти и не е свързан с дозата(Rasmussen, 2014; Mahmoudpour 2013). При пациенти, лекувани с АСЕИ честотата на АЕ е много по-голяма, отколкото при пациентите, лекувани с АРБ(ангиотензин рецепторни блокери)(Malde, 2007), а други автори (Wadelius, 2014), посочват АЕ при при 0.1-0.7% от пациентите, лекувани с АСЕИ, и при 0.1% от тези, лекувани с АРБ(Malde, 2007). Известни фактори повишаващи риска за развитие на АСЕИ-АЕ са женски пол, възраст над 65 години, едновременен прием на АСЕИ и калциеви антагонисти, анамнеза за алергични заболявания, африкански произход(Mahmoudpour, 2013; Banerji, 2008; Ferastraoaru, 2015). Пациентите най-често съобщават за оток на устните, езика, лицето, устата, промяна/спадане на гласа, болки в гърлото, както и необичаен АЕ след лека травма. Като правило при тези пациенти не се установяват уртикариален обрив и сърбеж (Rasmussen, 2014). Коремна болка рядко може да бъде и единственият признак на АСЕИ-АЕ(Motoyuki, 2015; Shahani, 2013; Weingärtner, 2009). Диагнозата АСЕИ-АЕ се поставя клинично при наличието на АЕ на характерно анатомично място без сърбеж или уртикария при пациент, приемащ АСЕИ. Няма лабораторни тестове за диагностициране на АСЕИ-АЕ. (32 Banerji,2017). Няма лабораторни тестове за диагностициране на АСЕИ-АЕ(Banerji, 2017). Отзвучаването на симптомите при преустановяване приема на АСЕИ потвърждава диагнозата. Влиянието на преустановяването обаче може да бъде ясно след няколко месеца, тъй като при някои пациенти има малък брой повтарящи се епизоди, в началото след спиране на АСЕИ. Други заболявания с АЕ представени по подобен начин са наследствения и придобит АЕ, както и редкия синдрома на Melkersson-Rosenthal(Caralli, 2018). АСЕИ може да бъде лек и да претърпи обратно развитие при прекъсване на лечението, но се съобщава и за случаи, изискващи интубация и трахеосмия(Hill, 2008). Антихистамините, глюкокортикоидите и епинефринът обикновено се използват за лечение на алергичен, предизвикан от хистамин ангиоедем, и са неефективни или минимално ефективни при лечение на АСЕИ-АЕ(Bernstein, 2017). Данните за алтернативно лечение при тежки симптоми са ограничени и изборът на агент до голяма степен зависи от наличността. Използвани са одобрени за лечение на наследствен ангиоедем средства като Berinert, Cinryze, Icatibant, Ecallantide, прясно замразена плазма. Липсата на протоколи и достъпът до медикаменти може да доведе до грешки при лечението и лоши резултати за пациентите(Bernstein, 2017).

Заключение Познаването на особеностите в хода и прогнозата при АСЕИ-АЕ е от изключително важно значение за своевременно поставяне на правилна диагноза и адекватно лечение с предотвратяване на тежки, дори животозастрашаващи усложнения. Точният механизъм не е напълно изяснен, диагнозата се поставя само клинично. Конвенционалната терапия на АЕ с кортикостероиди и антихистамини не е ефективна при АСЕИ-АЕ и липсва протокол за лечение на тежките случаи, а често ефективните медикаменти не са на разположение в спешните звена, а някои от тях са скъпо струващи и не са регистрирани за употреба на територията на РБългария. Всичко това прави наложително този известен проблем да не бъде забравян за да се помогне на пациентите да избегнат ненужни страдания, а също и скъпи и дори инвазивни диагностични оценки и терапии.

Използвана литература:

1. Marija Mladic,Tessa de Waal, Lindsey Burggraaff,Julien Slagboom, Govert W. Somsen,Wilfried M. A. Niessen,R. Manjunatha Kini, and Jeroen Kool Rapid screening and identification of ACE inhibitors in snake venoms using at-line nanofractionation LC-MSAnal Bioanal Chem. 2017; 409(25): 5987–5997.
2. Margie Patlak From viper's venom to drug design: treating hypertension. FASEB J. 2004;18(3): 421-614
3. Smith CG, Vane JR. The discovery of captopril. FASEB J. 2003;17(8):788–789.
4. Campo P, Fernandez TD, Canto G, Mayorga C. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitorsCurr Opin Allergy Clin Immunol. 2013;13(4):337-44.
5. Knecht SE,Dunn SP,Macaulay TE.Angioedema related to Angiotensin inhibitors;.J Pharm Pract. 2014 Oct;27(5):461-5).
6.Chan NJ, Soliman AM. Angiotensin converting enzyme inhibitorrelated angioedema: onset, presentation, and management. AnnOtol Rhinol Laryngol 2015; 124: 89–96.

7. Soo Hoo GW, Lin HK, Junaid I, Klaustermeyer WB. Angiotensinconverting enzyme inhibitor angioedema requiring admission toan intensive care unit. Am J Med 2015; 128: 785–9
8.Seyed Hamidreza Mahmoudpour1, Ekaterina Vitalievna Baranova1, Patrick C. Souverein,Folkert W. Asselbergs, Anthonius de Boer, Anke Hilse Maitland-van der Zee;Determinants of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) intolerance andangioedema in the UK Clinical Practice Research DatalinkBr J Clin Pharmacol (2016) 82 1647–1659 1647
9M Wadelius, S E Marshall,G Islander, L Nordang, M Karawajczyk, Q-Y Yue,I Terreehorst, E V Baranova' S Hugosson, K Sköldefors, M Pirmohamed, A-H Maitland-van der Zee,A Alfirevic, P Hallberg,andC N A Palmer Phenotype Standardization of Angioedema in the Head and Neck Region Caused by Agents Acting on the Angiotensin SystemClin Pharmacol Ther. 2014 Oct; 96(4): 477–481
10 Dykewicz MS,. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management.;Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004 Aug;4(4):267-70
11. Mahmoudpour SH, Leusink M, van der Putten L, Terreehorst I, Asselbergs FW, de Boer A, Maitland-van der Zee AH: Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedemaand cough: a systematic review and metaanalysis. Pharmacogenomics 2013;14:249–260
12.Scalese MJ, Reinaker TS. Pharmacologic management of angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Health Syst Pharm. 2016 Jun 15;73(12):873-9.
13.Wilkin J, Hammond J, Kirkendall W. The captopril-induced eruption. Arch Dermatol 1980; 116: 902–905.
14 Olesen AL, Tollund C, Søndergaard I, Strøm JJ. [Lifethreatening angioedema associated with ACE inhibitor treatment.] Ugeskr Laeger 2003; 165: 1041–1042
15 Fast S, Henningsen E, Bygum A. [Icatibant is a new treatment option in life-threatening angioedema triggered byangiotensin-converting enzyme inhibitor.] ugeskr Laeger 2011; 173: 2574–2575
16. Kongstad T, Islander G. Upper airway obstruction causedby ACE inhibitor-induced angioedema. Läkartidningen2012; 109: 758–761
17. Roberts JR, Lee JJ, Marthers DA. Angiotensin-convertingenzyme (ACE) inhibitor angioedema: the silent epidemic.Am J Cardiol 2012; 109: 774–775.
18. Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, Marceau F, Herscu P. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors Clin Exp Allergy. 2010 Jan;40(1):50-61
19. Ulmer JL, Garvey MJ. Fatal angioedema associated with lisinopril. Ann Pharmacother. 1992;26:1245–1246
20.Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2008; 372:547.
21 Makani H, Messerli FH, Romero J, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. Am J Cardiol 2Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. Lancet 2000; 356:608.
22.Quan M. Case study. ACE inhibitor-induced angioedema. Clin Cornerstone 2009; 9 Suppl 3:S34,.
23 Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, et al. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. Hypertension 2008; 51:1624
24 Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. Am J Hypertens 2004; 17:103.012
25. Banerji A, Clark S, Blanda M, LoVecchio F, Snyder B, Camargo CA Jr. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008; 100:327–332.
26.Eva Rye Rasmussen, Kristianna MEy and Anette ByguM Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor-induced Angioedema- A Dangerous New Epidemic Acta Derm Venereol 2014; 94: 260–26
27. Malde B, Regalado J, Greenberger PA. Investigation of angioedemaassociated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitorsand angiotensin receptor blockers. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98(1):57–63
28 Denisa Ferastraoaru MD , David Rosenstreich MD ,Sunit Jariwala MD; Severe Angioedema Associated With Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitor Therapy in Two Patients With Pollen-Food Allergy Syndrome JCH, 2015,17; 6; 415-494
29 Motoyuki Tsuboi ,Ryuichi Sada; Angiotensin-converting-enzyme Inhibitor-induced Intestinal Angioedema; Intern Med 54: 3247, 2015)
30 Lokesh Shahani; ACE inhibitor-induced intestinal angio-oedema: rare adverse effect of a common drug;BMJ Case Rep 2013.
31. Oliver Weingärtner, Nadja Weingärtner, Michael Böhm, , Ulrich Laufs; Bad gut feeling: ACE inhibitor induced intestinal angioedema; BMJ Case Rep. 2009; 2009: bcr09.2008.0868
32.Aleena Banerji, MD**,** Kimberly G. Blumenthal, MD**,** Kenneth H. Lai, MA, and Li Zhou, MD, PhD Epidemiology and Incidence of ACE Inhibitor AngioedemaUtilizing a Large Electronic Health Record J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 ; 5(3): 744–749
33.Caralli ME, Zubeldia JM, Alvarez-Perea A, Baeza MLOne of the Faces of Facial Swelling: Melkersson-Rosenthal SyndromeJ Investig Allergol Clin Immunol 2018; Vol. 28(4): 265-267

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ПРЕУСТАНОВЯВАНЕ НА ТЮТЮНОПУШЕНЕТО ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ И АСТМА В ОБЩАТА ПРАКТИКА: ЧАСТ ОТ ПИЛОТНО ПРОУЧВАНЕ В РАМКИТЕ НА ПРОЕКТА SMOKE FREE BRAIN (HORIZON 2020)

Любима Деспотова – Толева[1], Павлина Николова[2], Любомир Киров[3]; Мария Орбецова[1]; Лили Тонева
[1]МУ-Пловдив, I Катедра по Вътрешни болести и Обща Медицина, Медицински Факултет, [2]Тракийски Университет, Стара Загора; [3]Софийски университет – Медицински факултет; [4] ПГЕЕ-Пловдив

SMOKING CESSATION IN COPD AND ASTHMA PATIENTS IN PRIMARY CARRE SETTING: PART OF A PILOT STUDY WITHIN THE PROGECT SMOKE FREE BRAIN (HORIZON 2020)

Lyubima Despotova-Toleva [1], Pavlina Nikolova[2], Lyubomir Kirov[3]; Maria Orbetzova[1]; Lily Toneva[1]
[1] MU-Plovdiv, [2] I Department of Internal Diseases and Family medicine, Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora SU-MF; [3] Sofia University – Medical Faculty; [4] PHSEE-Plovdiv

Abstract:
Background: Smoking is among most important and at the same time avoidable risk factor for pulmonary worldwide, especially concerning the Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). The project SmokeFreeBrain is aimed to study the effectiveness of different approaches for smoking cessation among certain patient populations at high risk in low- and middle income countries. The final goal is to select the most appropriate smoking cessation measurements and adapt them for local populations in order to improve the prevention of nicotine – related pulmonary diseases. The Bulgarian pilot is only part of the project and is led by the National association of General Practitioners.
Aim: To study and assess the effect of motivation to quit smoking on smoking behavior and on some parameters of pulmonary function among three groups of patients at high risk: patients with COPD, patients with asthma and young unemployed adults.
Methods: 60 smokers enrolled the study – 20 in each of the three risk groups. All patients underwent clinical examination, CO in the breath exhaled, spirometry and special kit of questionnaires for assessment of motivation and behavior. These tests were made at the beginning and repeated twice after that. At the end of the period a change in any of the tests applied is assessed. The comparisons were made between the three groups as well as to patients from other countries participating in the project. Bulgarian group of 60 smokers is a control group to patients from other countries as during the study period no measures dedicated to smoking cessation were administrated.
Results: During the period studied none of the 60 smoking patients enrolled achieved to quit smoking. No significant changes were detected in all tests applied – neither in the spirometry and

CO in the breath exhaled, nor in scores from questionnaires. With some small exceptions no differences between the three groups were detected as well.
Conclusion: Based on the results shown, we can conclude that smoking cessation is difficult to be achieved only via self-motivation without any support such as specialized consultation, medication, electronic cigarette etc. Interdisciplinary and individualized approach is required in order to enable smokers to quit.
Key words: smoking cessation, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, nicotine-related pulmonary disease

Увод:

Тютюнопушенето е сред най-значимите и едновременно с това предотвратими рисков фактори за белодробна заболеваемост. Доказана е връзката между него и белодробните заболявания и в частност с хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) и астмата. Нещо повече – налице са данни за намалена очаквана продължителност на живот при пациенти – пушачи с ХОББ сравнени с пациентите с ХОББ, които никога не са пушили (1). Тютюноушенето е широко разпространено сред пациентите с ХОББ – честотата му при тези пациенти варира от 38 до 77% в зависимост от тежестта на заболяването. (2–7). Някои от тези пациенти спират да пушат след поставяне на диагнозата, но голяма част, включително и сред тези с тежка ХОББ, не успяват да се откажат и имат нужда от специализирана помощ за да постигнат тази цел (8).
Преустановяването на тютюнопушенето е трудно постижимо без подкрепящи мероприятия. Ефективността на различните методи за отказ (поведенческа терапия, психологическо консултиране, медикаментозна терапия) е различна, но безспорно комбинираните подходи дават най-добър резултат. При проучване върху 5 887 пушачи с лека форма на ХОББ е показано, че комбинираната интензивна програма за отказ води до значимо по-висок процент на траен отказ от пушене (за период от 5 години) в сравнение с липсата на намеса. Освен това при пациентите, подложени на интервенция за отказ е налице забавяне на възрастово-обусловеното намаление на форсирания експираторен обем за 1секунда (9). Така отказът от тютюнопушене се очертава като първа и най-важна мярка за предотвратяване прогресията на белодробното заболяване, особено при пациентите със лека и „субклинична“ форма на ХОББ (10). Независимо от това обаче, отказът от тютюнопушене продължава да бъде възприеман като личен избор и отговорност на самия пациент. Често медицинските специалисти се ограничават само до даването на съвет за отказ. Например в Обединеното кралство през 2008г. едва 13% от пушачите, попаднали при общопрактикуващ лекар, са получили прескрипция за медикаментозна терапия за отказ от пушене (11)
Проектът SmokeFreeBrain изучава ефективността на различни подходи за преустановяване на тютюнопушенето сред някои рискови групи пациенти в страни с нисък и среден доход на населението, чрез което да се прецизират и адаптират на локално ниво различни начини за превенция на превенция на свързаните с никотина белодробни заболявания. Българското проучване се води от Националното сдружение на общопрактикуващите лекари в България.
Цел: да се изучи и оцени ефектът на мотивацията за намаляване или спиране на тютюнопушенето върху самите навиците на пушене и върху някои параметри на дихателната функция сред три групи високо-рискови пациенти: пациенти с ХОББ, пациенти с астма и млади безработни лица.

Методи:

В проучването участват 60 пушачи – по 20 от всяка от трите групи. Критерият за „пушачи“ е над 10 цигари/ден за минимум 3 месеца, без прекъсвания, а за пациентите с ХОББ и астма – минимум 10 опаковко-години. Пациентите са изследвани в началото на проучването (ден 0) и проследени след това два пъти чрез спирометрия, изследване на CO в издишан въздух и набор от поведенчески въпросници и въпросници за изследване на мотивацията и

поведението на пушене. В края на периода е търсена промяна в навиците на пушене, както и промяна в резултата от няколко поведенчески въпросници и отражението им върху резултата от спирометрията и концентрацията на CO в издишания въздух (табл.1).

Табл. 1: Протокол на изследването – проведени изследвания и тестове и проследяване на параметрите в рамките на периода на проучването

Процедура	**Първа визита**	**Междинен период 1**	**Втора визита**	**Междинен период 2**	**Трета визита**
Брой посещения	1	0	1	0	1
Писмено информирано съгласия	X				
Демографски данни	X (BMI*)		X (BMI)		X (BMI)
Оценка на включващи / изключващи критерии	X				
Спирометрия	X		X		X
CO в издишан въздух	X		X		X
Поведенчески въпросници и тестове					
Fagerström Test for Nicotine Dependence	X		X		X
Motivation – questionnaire	X		X		X
The contemplation ladder	X		X		X
Minnesota Nicotine Withdrawal Scale	X		X		X
Epworth sleepiness Scale	X		X		X
Pittsburgh Sleep Quality Index	X		X		X
State-Trait Anxiety Inventory	X		X		X
Rosenberg Self-Esteem Scale	X		X		X
Beck Depression Inventory	X		X		X
General Health Test	X		X		X
EuroQOL-5D	X		X		X

*BMI - индекс на телесна маса

Промяната в навиците на пушене е изследвана с помощта на анализ на базата на теста Fagerstrom, тъй като не са събирани данни за броя изпушени цигари по време на контролните визити. В хода на изследването не са прилагани никакви целенасочени интервенции за отказ от пушене при нито една от групите пациенти. Така българската група от 60 пушачи е контролна спрямо групите в другите участващи страни. В същото време по този начин се търси потенциално спонтанно решение за отказ, предизвикано от самото информирано и доброволно участие в изследването. Трите групи са сравнявани както по между си, така и с аналогични групи пациенти от други страни, участващи в проекта, при които обаче са били прилагани различни мерки за отказ от тютюнопушене.
Резултати: Няма отпаднали участници до края на изследването – проучването е завършено от всичките 60 участника. В рамките на периода на наблюдението при нито един от участвалите 60 пациенти не беше регистриран отказ от тютюнопушене. Не бяха отчетени и статистически значими разлики между състоянието на пациентите в началото и в края на периода – както по отношение на функционалните показатели на дихателна функция, така и при поведенческите тестове. С малки изключения не бяха регистрирани и различия между трите подгрупи пациенти.

Заключение:
Получените резултати показват, че спонтанен отказ от тютюнопушене е трудно постижим само на базата на самомотивация, дори и на фона на хронично белодробно заболяване. Осъзнатото и информирано участие в това изследване изглежда е възприето от участниците

по-скоро като социологическо проучване, отколкото като основателен повод за преоценка на пушаческото поведение. За постигането на тази цел е необходимо е прилагане на различни интервенции за прекратяване на пушенето или комбинация от тях (поведенчески, електронна цигара, медикаментозно повлияване) чрез индивидуализиран интердисциплинарен подход на различните нива на грижа за тези пациенти.

С подкрепата на проект Smoke Free Brain (Horizon 2020)!

Използвана литература:

1. Robert M Shavelle et al.: Life expectancy and years of life lost in chronic obstructive pulmonary disease Findings from the NHANES III Follow-up Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009; 4: 137–148)
2. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Lancet 1999; 353: 1819–1823.e Scholar
3. Watson L, Vonk JM, Löfdahl CG, et al. Predictors of lung function and its decline in mild to moderate COPD in association with gender: results from the Euroscop study. Respir Med 2006; 100: 746–753.
4.Vestbo J, Soriano JB, Anderson JA, et al. Gender does not influence the response to the combination of salmeterol and fluticasone propionate in COPD. Respir Med 2004; 98: 1045–1050.
5. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007; 356: 775–789.
6. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al . Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000; 320: 1297–1303.
7. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al . The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 19–26.
8. Smoking cessation and COPD Philip Tønnesen European Respiratory Review 2013 22: 37-43;
9. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al . Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA 1994; 272: 1497–1505.
10. Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, et al . Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. Eur Respir J 2007; 29: 390–417
11. Huang Y, Britton J, Hubbard R, et al . Who receives prescriptions for smoking cessation medications? An association rule mining analysis using a large primary care database. Tob Control 2012

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЛИЦАТА ЗАД МАСКАТА 'РЕТРОПЕРИТОНЕАЛНА ФИБРОЗА'. РОЛЯ НА КТ

Магдалена Белянова
Докторант към Катедра Образна диагностика на МУ София

THE FACES BEHIND THE MASK 'RETROPERITONEAL FIBROSIS'. CT ROLE

Magdalena Belyanova
PhD student at the Radiology Faculty of the Medical University of Sofia

Abstract: Retroperitoneal fibrosis (RF) is a heterogenous entity most commonly presenting as acute onset renal function decline. The disease can be secondary in up to 1/3 of all cases to factors such as drugs, radiotherapy, tumors, advanced atherosclerosis, or idiopathic in 2/3 of all cases. In order to make the diagnosis cross-sectional imaging is needed. Differentiating between benign and malignant causes for RF determines the prognosis. Some morphologic characteristics point to a malignant process, but their lack does not exclude it. Computed tomography visualizes the fibrotic depositions and asseses the degree of involvement of various anatomic structures.
Key words: Retroperitoneal fibrosis, Ormond's disease, CT

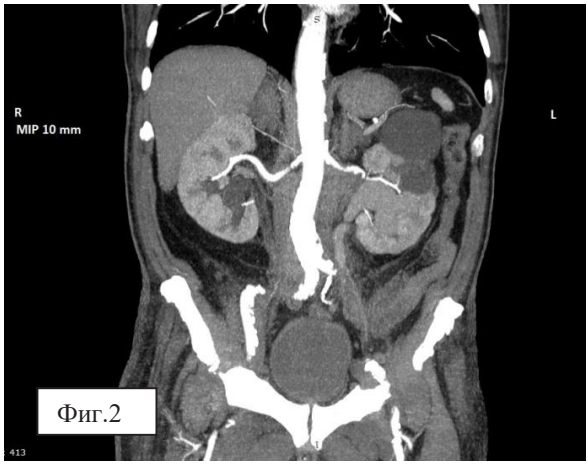
Резюме: Ретроперитонеалната фиброза (РФ) е разнородна нозологична единица с най-честа изява като остра бъбречна недостатъчност. Заболяването може да е вторично в 1/3 от случаите на фактори като лекарства, облъчване, неоплазми, напреднала атеросклероза, или идиопатично в 2/3 от случаите. Срезовите образни методи са необходими за поставяне на диагнозата. Разграничаването между злокачествени и доброкачествени причини за РФ е определящо за прогнозата. Някои образни морфологични характеристики насочват към малигнена генеза на болестта, но липсата им не може да я изключи. Компютърната томография визуализира фиброзните депозити и оценява степента на ангажиране на анатомичните структури.
Ключови думи: Ретроперитонеална фиброза, болест на Ормонд, КТ

Цел: Илюстрация на типичните за РФ образни находки със случаи от практиката; роля на КТ в детекцията на неоплазми като причина за РФ

Въведение: Ретроперитонеалната фиброза (РФ) е описана за пръв път през 1905 г. от френския уролог Albarran (Albarran, 1905) и е отделена като самостоятелно заболяване от Ormond през 1948г. (Ormond, 1948). Заболяването има честота 1.3/100 000 (Uibu et al. 2004; van Bommel, 2009) и засяга по-често мъжете (м:ж= 3:1) в 5то-7мо десетилетие. Идиопатичната форма (ИРФ), наричана още болест на Ормонд обхваща 70 % от случаите. Вторична на редица фактори форма се наблюдава в останалите 30%.Част от случаите на идиопатична РФ се свързват от растящ брой проучвания със спектъра на ИгГ4 асоциираните автоимунни заболявания (Khosroshahi, 2013). Сред етиологичните фактори на вторичната РФ са лекарства като бета блокери, метисергид; облъчване; неоплазми; аневризма на абдоминалната аорта (Meier, Vogt, 2007; Parums, 1990); инфекции.

Хистологично при ИРФ в ретроперитонеалното пространство около големите съдове се наблюдава възпалителен инфилтрат от макрофаги, лимфоцити и еозинофили, който по-късно се замества от фиброцити и колагенни депозити. Директна инвазия на ретроперитонеалното пространство от туморни клетки и съпровождаща дезмопластична реакция се доказват биопсично в случаите на малигнена РФ (МРФ). Независимо от отключващия фактор, в ретроперитонеалното пространство перивазално се отлага инфилтрат, който смущава оттока на урината, както и лимфния и венозен дренаж.Образните изследвания поставят диагнозата. Класическата триада, наблюдавана на венозна урография, включва забавена екскреция на контрастната материя, едно- или двустранна хидронефроза, медиално отклонение на уретерите в средната им трета и стеснение на лумените им на ниво L4-L5 (Фиг.1). Ехографски може да се наблюдава хипоехогенна маса периаортално. КТ и МРТ визуализират мекотъканните отлагания и тяхното разпространение - перивазалано от нивото на реналните артерии до бифуркацията на аортата (Фиг.2), но може да обхващат съдовете от медиастинум до малкия таз и да ангажират освен аортата, в. кава и двата уретера, така и отделни висцерални артериални клонове, дуоденум и други съседни структури.

Фиг.1

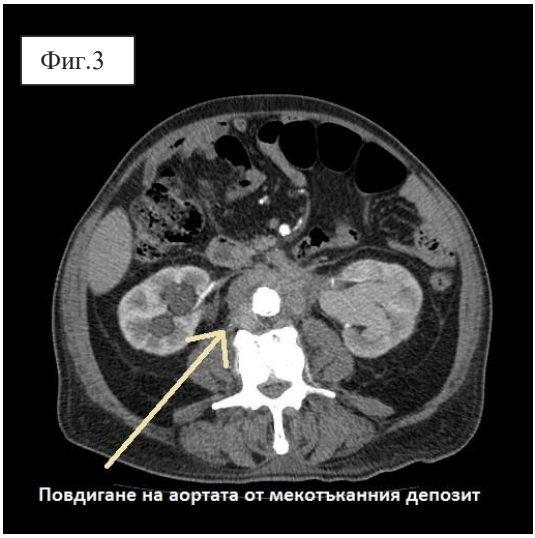


Фиг.2

Поставянето на диагнозата болест на Ормонд изисква отхвърляне на отключващ фактор. 8% от случаите на вторична РФ се отдават на неоплазия, което значително влошава прогнозата – МРФ е с очаквана продължителност на живота 3-6 мес. (Koep, Zuidema, 1977). Разпознаването на причините за РФ ръководи терапевтичното поведение. Различни морфологични белези на инфилтрата са предлагани като характерни за идиопатичната или за вторичната РФ, но нито един от тях не е достатъчно чувствителен или специфичен (Cronin, Lohan, 2008). Обемист инфилтративен процес, който се разспростира краниално от реналните съдове, повдига аортата от гръбначния стълб и има лобулиран контур трябва да буди съмнение за подлежащо злокачествено заболяване (Фиг.3). Усилването след приложение на к.м. зависи от етапа на развитие на процеса и се наблюдава и при двата подтипа РФ.

Представяне на случаи: Наблюдавахме три случая на РФ, илюстриращи казаното дотук. Пациентите се уточняват диагностично поради внезапно настъпила ОБН. 55 г. жена с анамнеза за мамектомия по повод карцином на млечната жлеза, след химиотерапия и към момента на изследването с известни костни разсейки. 52 г. мъж с придружаваща АХ. 78 г. мъж без значими придружаващи заболявания. Симптомите и оплакванията при

постъпването са от астено-адинамия, втрисания, болка в гърба, повръщане, обстипация, оток на долни крайници и олигурия. Отклоненията в кръвните показатели включват анемия, повишени CRP и креатинин.



Материали и методи: На пациентите е извършено скениране на корем и малък таз със 64-срезов КТ. Параметрите на скена включват дебелина на срезовете 2мм, волтаж на тръбата 120 кV и ток на тръбата 110 mA (55г. ж), 151 mA (52 г м), и 104 mA (78г. м) съответно. Контрастна материя е приложена на по-възрастния мъж въпреки високите нива на креатинина поради суспекция за неоплазия.

Резултати*:* На проведените изследвания се визуализира мекотъканна маса, обхващаща големите съдове от нивото на реналните артерии и достигаща малкия таз, която води до обструкция на нивото на пиело-уретералния преход и двустранна хидронефроза. Не се наблюдава периферна налобеност. Двамата мъже се представиха с по-обемен мекотъканен депозит. 55г. жена и 78г. мъж се представиха с остеолитични костни разсейки. КТ на последния пациент откри уголемена, нехомогенно контрастираща се простатна жлеза и изместване на аортата напред. На 52г. мъж бе поставена диагнозата ИРФ, докато при другите двама пациенти се прие, че се касае за напреднал стадий на ракова болест (на млечна и на простатна жлеза) с вторично ангажиране на костите и на ретроперитонеалното пространство.

Обсъждане: Зад маската на ретроперитонеалната фиброза се крият хетерогенна група заболявания с коренно различна прогноза, изискващи различно поведение. Образните методи поставят диагнозата и играят помощна роля в изключването или потвърждаването на идиопатичния характер на заболяването.

Библиография:

1. Albarran J. Rétention rénale par périurétérite: libération externe de l'uretère. *Assoc Fr Urol* (1905); 9:511-517
2. Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. Journal of Urology (1948); 59:1072-1079

3. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, Honkanen E, Metsärinne K, Saha H, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis Lancet, 363 (2004), pp. 1422-1426
4. van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse AL Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation Medicine (Baltimore), 88 (2009), pp. 193-201
5. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: “idiopathic” retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. Medicine (Baltimore) 92: 82-91, (2013)
6. Meier P, Vogt B, Blanc E. Rethinking the triggering inflammatory processes of chronic periaortitis (2007). Nephron Experimental Nephrology ; 105:e17-e23
7. Parums DV (1990). The spectrum of chronic periaortitis. Histopathology, 16(5), 423–431.
8. Koep L, Zuidema GD (1977). The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. Surgery; 81:250-257
9. Cronin CG, Lohan DG, et al. (2008). Retroperitoneal Fibrosis: A Review of Clinical Features and Imaging Findings. American Journal of Roentgenology 191(2): 423-431.
10. Degesys GE, Dunnick NR, Silverman PM, et al. (1986) Retroperitoneal fibrosis: use of CT in distinguishing among possible causes. American Journal of Roentgenology, vol. 146, issue 1 pp. 57-60

За контакти : mm.belyanova@abv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ ДОКЛАДВАНИ ОТ ПАЦИЕНТИТЕ В БЪЛГАРИЯ

Емил Христов[1], Сава Огнянов[1], Цветомир Делийски[1], Калина Андреевска[1], Даниела Грекова[2], Христо Бургазлиев[3], Златка Димитрова[1], Емануил Йорданов[1], Деян Рашков[1]

[1]Факултет по Химия и Фармация, Софийски Университет "Св. Климент Охридски", България

[2]Факултет по фармация, Медицински университет Пловдив, България

[3]Колеж по фармация, Университет „Проф.д-р Асен Златаров", Бургас

ADVERSE DRUG REACTION REPORTING BY PATIENTS IN BULGARIA

Emil Hristov[1], Sava Ognyanov[1], Tzvetomir Deliyski[1], Kalina Andreevska[1], Daniela Grekova[2], Hristo Burgazliev [3], Zlatka Dimitrova[1], Emanuyl Yordanov[1], Deyan Rashkov[1]

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

[2]Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv

[3]College of Pharmacy University "Prof. As. Zlatarov"

Introduction: Adverse drug reactions (ADRs) are a serious public health concern. It is estimated that 5% of all hospital admissions in the European Union (EU) are due to an ADR, and that ADRs are the fifth leading cause of hospital death. This represents approximately 197,000 deaths a year.1 Although the most common adverse reactions to medicines may be identified in clinical trials, rarer ones might only be recognised when numerous patients have used the medicine in normal clinical practice, over the long term, or even after the end of treatment—and only if reported. By collecting reports on suspected adverse drug reactions after medicines are made available to patients and evaluating these data, regulatory authorities can identify whether harms outweigh benefits and take necessary action to protect patient safety. In spite of the fact that spontaneous reporting is crucial for signal detection, under-reporting is common. It is estimated that only 1% to 10% of serious adverse reactions are reported. **Methods**: A questionnaire was prepared to investigate knowledge and attitude of patients regarding ADR reporting. The questionnaire was given to 274 patienrts. The study was conducted from May 2017 till September 2017 in Sofia, the capital of Bulgaria. We have used a documentary and statistic methods **Results**: we have found that a larger percentage of patients would report the ADR mainly to physicians and other healthcare professionals and are not aware of the existence of the yellow card. **Conclusion:** The results of the survey reveal the need for closer links with patient organizations. When conducting direct contact with the patients themselves in the pharmacies, it is advisable to train them about ADRs and their reporting. Patient education and awareness can also involve media.

Key words: adverse drug reactions, report, patients

Introduction. Reporting suspected ADRs related to the management of medicines was first introduced in the United Kingdom in 1964 through the so-called "Yellow Card System" (Raine, 2002). The reporting system at the beginning relied only on the observation of the doctors, which in turn generated reports that a drug causes ADR. In order to achieve even greater completeness, the reporting by all medical specialists has also been introduced (Lee,1997; Morrison-Griffiths, 2000; van Hunsel, 2011). Today, more than 60 countries, including Bulgaria, are working on this system. It is constantly developing and improving according to international standards for performance evaluation (Popova, 2010). Changes in European pharmacovigilance legislation in 2012 gave patients the right to report adverse drug reactions (ADR) directly to the regulatory authorities. Patients became active participants in the drug surveillance system. Practical aspects of the 2012 legislation pose a challenge for regulatory authorities as the adverse reaction reports from patients have various and very specific characteristics (Getova, 2017; Popova 2013). Spontaneous direct patient reporting may prove to be essential for continuous improvement and successful pharmacovigilance. However, the literature is deficient regarding the role of direct patient reporting, and its effects, on pharmacovigilance activities (Herxheimer, 2010). Much controversy remains among experts concerning the utility and efficacy of incorporating patient ADR reports into pharmacovigilance guidelines and protocols (Hazell, 2013). Some researchers believe that patient ADR reporting is detrimental to pharmacovigilance activities while others fully support it and agreed that direct patient reporting is necessary to add that extra layer for good pharmacovigilance since patients as users of medications have first-hand knowledge of their experiences with ADRs (Aagaard, 2010; Dweik, 2016).

The combination of reports from healthcare professionals with first-hand information from patients is of great added value because it increases chances to identify new safety issues. Reports initiated by patients often provide more detailed information about experienced ADRs and their impact on patients' everyday lives. This also has important implications for patients, empowering them to participate more actively in their treatment instead of being passive recipients of medical interventions (van Hunsel, 2011; Avery, 2011).

Direct patient reporting to regulatory authorities is of particular relevance in that it avoids the conflict of interest situation that arises when patients report suspected adverse reactions directly to Marketing Authorization Holders (MAHs) Without independent verification, there is a higher risk that spontaneous ADR reports received by a pharmaceutical company are stripped of clinical significance when encoded and subsequently transferred to the regulatory authorities (Herxheimer, 2015; Prescrire, 2015). By introducing a legal right for patients to report suspected ADRs directly to regulatory authorities, the EU acknowledges patients and consumers as key sources of information on medicines safety and paves the way for a faster and more comprehensive collection of data on adverse drug reactions. The aim of this work is to review the current patient Adverse Drug Reaction (ADR) reporting system in Bulgaria.

Methodology. A questionnaire was prepared to investigate knowledge and attitude of patients regarding ADR reporting. The questionnaire was given to 274 patients. Main outcomes measured: the knowledge of patients regarding ADR, reasons for not reporting ADR. The study was conducted from May 2017 till September 2017 in Sofia, the capital of Bulgaria. The patients filled in questionnaires including 7 questions. A combined methodology is applied including documentary analysis for reviewing the normative basis for patient ADR report. We have also used a statistic methods: 1). Descriptive methods and assessment methods (descriptive statistics) - Variance analysis of quantitative variables - mean value, standard deviation, median, minimum, maximum; frequency analysis of qualitative variables (nominal and ranging) that includes absolute frequencies, relative frequencies (in percent), cumulative relative frequencies (in percent), graphical images. 2). Methods for verifying hypotheses. We used the following parametric methods: T-Test Independent Samples - two-way equivalence check for normal distribution and One-Way Dispersion Analysis (Oneway ANOVA - Independent Sampling) - equality check of more than two averages using Post Hoc Tests for multiple comparisons. We analyzed the results

obtained using nonparametric methods also: Methods of Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk - checking for the normality of the distribution of a quantitative variable; Chi-square test or Fisher's exact test - search for a link between two qualitative variables; Kruskal-Wallis Test - comparing more than two independent groups with respect to the characteristics of a quantitative variable that does not have a distraction and Mann-Witney method - comparing averages (or medians) in two groups of one quantitative variable when the distribution is not normal. The critical level we use is $\alpha = 0.05$. The corresponding zero hypothesis is rejected when the P value (P-value) is less than α. The SPSS for Windows 13.0 version was used to process survey data.

Results. Accordingly to fig.1. 57.7% of the respondents are patients of independent pharmacies and 42.3% of pharmacies, part of chains.

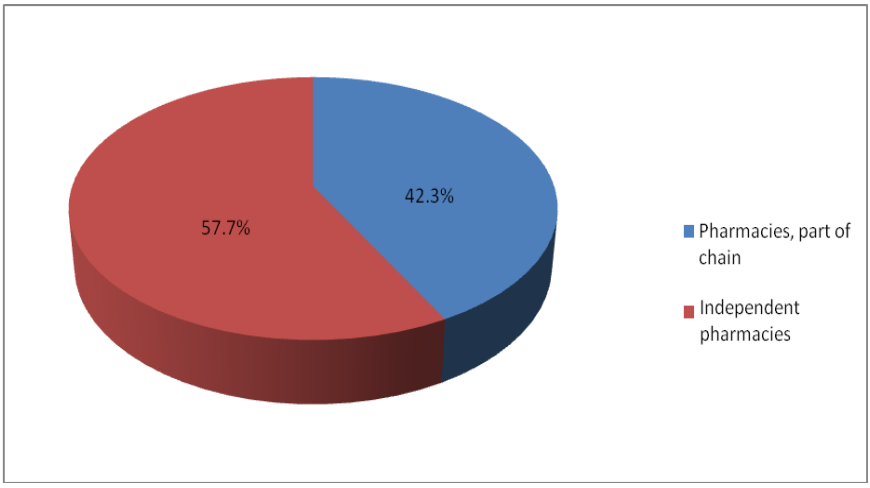


Figure 1. Type of pharmacies

54.1% of involved patients are women and 45.9% are men. (fig.2)

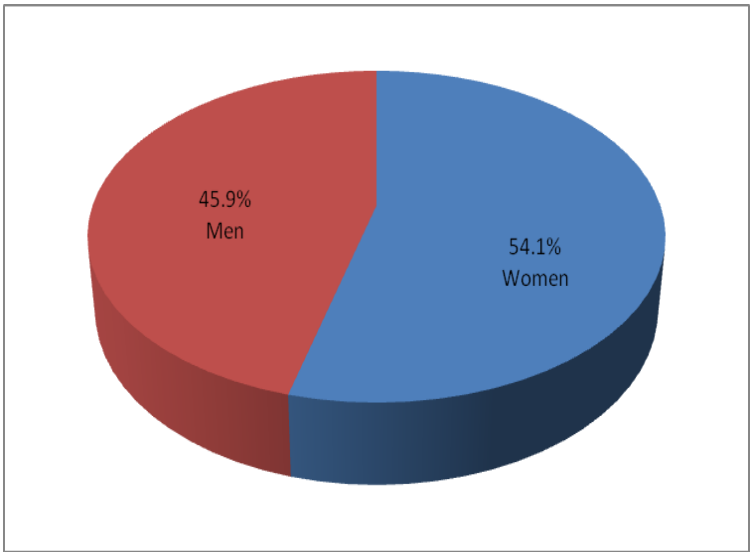


Figure 2. Gender of involved patients

Only 15.1% of the respondents are under 35, and the remaining 84.9% are in the 36-65 age group. (fig.3)

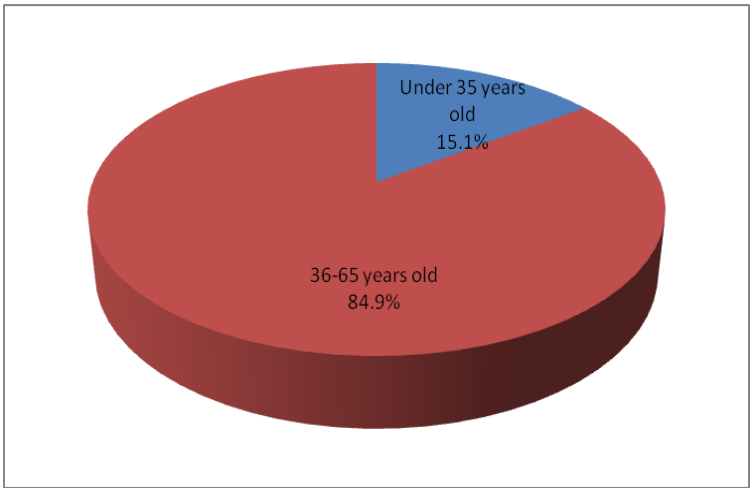


Figure 3. Age of respondents

Asked "What channels exist for reporting adverse drug reactions? - 40% of patients respond show the first two channels - doctors and pharmacists. Significantly lower is the percentage of patients who are informed about the other mentioned channels-about 3 to 15%.
Data analysis defines four ways of reporting ADRs from patients: by the Marketing Authorization Holder (MAH); via the web-based form on the website of the BDA; E-mail directly to BDA; by the telephone number directly to BDA

Regarding the question "Is there a standard form for ADR reporting?" - 20.3% of patients are aware of the presence of this form and the rest do not know for its existence. (fig.4)

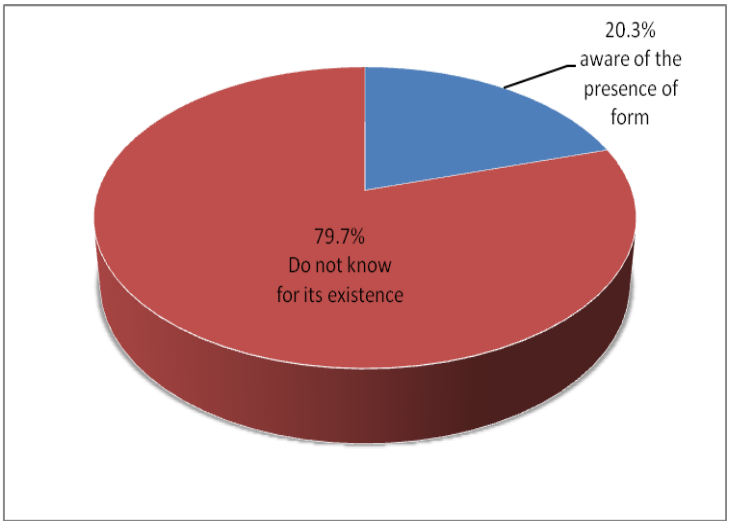


fig.4. "Is there a standard form for ADR reporting?"

According to fig 5. 90.4% respond negatively to question "Do you know how to get and fill out the yellow card?" (fig.5)

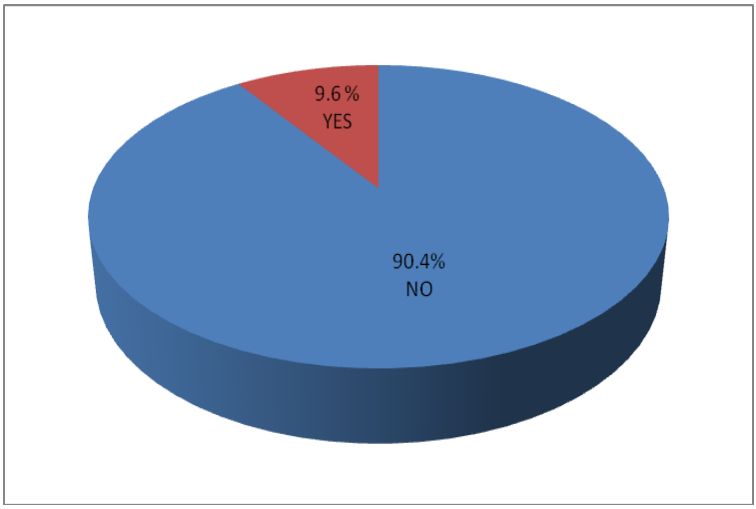


Figure 5. "Do you know how to get and fill out the yellow card?" (Level of awareness about Yellow card)

To the question "How are patient organizations involved in the process of safety pharmacovigilance?" - 78.4% of the respondents are not informed and only 21.6% are informed. (fig.6)

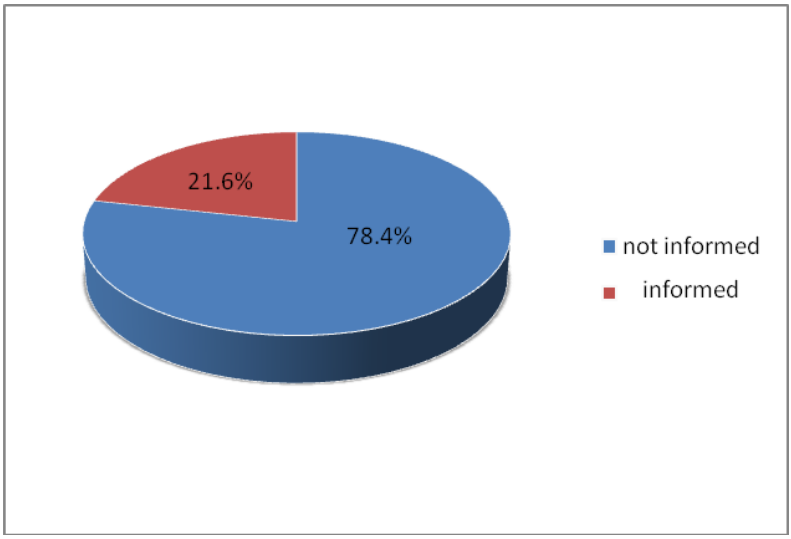


Figure 6. Answers of question "How are patient organizations involved in the process of safety pharmacovigilance?"

About a fifth are aware that they could use their patient organization for ADR reporting. Asked "How many times have you reported ADRs to the BDA or to the manufacturers?" - 48.6% shared such information with a physician or pharmacist.

Asked "What are the main factors that prevent you from participating actively in the pharmacovigilance programme ?" - 56% of patients do not know how and to whom to report, 20% have not enough information on the issue, and 7% do not see the point and benefit from it. According question "Do you have any recommendations to improve the relationship between pharmacist and patient", 86% of respondents have made specific recommendations. Many consider that social networks are not the right place to get information about medicinal products and should not trust the opinion of other patients. They believe that the pharmacist should inform them about the possible ADRs, and they should report them to the MAH and the BDA. They also make a recommendation through social networks to get more information about the activities and services provided by pharmacies in the country.

Answers show especially the lack of knowledge of the system and the possibility of ADR reporting and also the lack of enough depth health culture and positive attitudes in patients reporters. Patient direct reports are of great importance and often are more detailed and explicit than indirect reports through health professionals. Unlike reports from clinicians, they often describe how the adverse effects affect people's lives. For these reasons direct patient reporting should be encouraged and routinely incorporated in pharmacovigilance activities.

Discussion. The Bulgarian pharmacovigilance system has been in place since 1995. Patient reports without medical validation were not part of the signal detection process, but this changed when Directive 2010/84/EU became part of national law in 2012. According to the Bulgarian Drug Agency (BDA), the pharmacovigilance system was then strengthened; however, it has proved difficult to adequately enlarge the Agency's staff for the new tasks.

The BDA received few reports directly from patients in the years following the implementation of the new EU legislation. In 2013, only 11 of 450 ADR reports were direct patient reports. In 2014, the BDA received a total of 403 ADR reports; 12 were directly notified by patients (Prescrire, 2014; Ancel, 2015).

Patients can report through an electronic reporting form (e-form) that is available on the Agency's website. The report form can also be printed and sent by fax or post. Free letters (i.e., no report form) are also allowed, and instructions about the minimal information that should be reported (i.e., reporter's contact details and personal health data, such as age, weight and height; name of the medicinal product; description of the reaction) are provided on the website's section on information for citizens. Further information and help can be sought by phoning the pharmacovigilance department.

The data from BDA correspond to the results from our study and show low ADR reporting by patients. This has prompted us to investigate the reporting mode in the other European countries and what is the patient's pharmacovigilance activity.

Consumer reporting of adverse drug reactions (ADRs) has existed in several countries for decades, but throughout Europe the role of consumers as a source of information on ADRs has not been fully accepted until recently. In Europe, The Netherlands and Sweden were among the first countries to implement consumer reporting well before it was mandated by law throughout the EU. Consumer reporting is an integral part of the spontaneous reporting systems in both The Netherlands and Sweden, with yearly numbers of reports constantly increasing. Consumer reporting forms and handling procedures are essentially the same as for healthcare professional reporting; the message in the reports, not the type of messenger, is what is of importance. Studies have established the significant contribution of consumer reporting to ADR signal detection. Combining all reports regardless of reporter type is recommended since it yields the largest critical mass of reports for signal detection.

Denmark is a good example of what can be achieved by comprehensive campaigns involving general practitioners, pharmacies and patient organisations, including the provision of

support for phone counselling services. Direct patient reporting to the Danish Health and Medicines Authority (DHMA, Sundhedsstyrelsen) has been possible since 2003. Patients can report a suspected ADR to the DHMA electronically and in paper form. According to interviewees, reporting by phone is possible, but it does not appear to be actively promoted on the DHMA site (www.bda.bg, 2017). As in many other countries, under-reporting is a problem in Denmark. To encourage the spontaneous notification of ADRs, the DHMA has run several major information campaigns. In 2007, a leaflet distributed to pharmacies and general practitioners encouraged patients to report ADRs electronically. Similar activities were undertaken in 2010, including support programmes for patient organizations' phone counseling services to address questions on ADRs (DHMA, 2013). In 2013, patient reporting was further encouraged through an awareness-raising campaign called, "Not everybody reacts the same". The campaign was launched in pharmacies and health centers in collaboration with patient organizations. The DHMA considered it a success. In 2014, the focus of the campaign shifted towards increasing ADR reporting amongst patients, relatives and doctors within mental health care (DHMA, 2013).

The new EU pharmacovigilance framework has helped expand spontaneous patient reporting across Europe. Patients and consumers in all Member States can now report ADRs directly to their regulatory authority. In countries that already had established direct patient reporting systems, new elements have been introduced to varying degrees (e.g., improved online reporting tools in Denmark and Sweden); however, these are likely not the result of EU legislative changes. Instead, local stakeholders believe these changes result from the continuous process of monitoring and improvement (Ancel, 2015).

ADR reporting forms for patients could be found on regulatory agencies' websites in all countries examined. Direct online reporting (through an e-form) is generally enabled with few exceptions (i.e., Romania and France). In France, about half of the regional pharmacovigilance centres did not appear to have their own website to report ADRs. Only five were found to allow direct online reporting. This reporting method should be readily available. It can improve reporting effectiveness by incorporating dynamic help functions for more accurate reporting, expediting the process for reporters, and facilitating the readability of reports by assessors. Electronic reporting should always be complemented with alternative means of reporting (e.g., paper forms, telephone). In general, reporting by phone was not found to be actively promoted by regulatory agencies. Phone numbers were usually provided for additional information on how to report an ADR and to get technical support with electronic reporting. Sending reports by paper was not actively promoted in the Netherlands (Ancel, 2015).

To facilitate patient reporting and maximise its added value, ADR reporting forms should include layperson language and address the right questions. A specific reporting form for patients, however, was not available in Romania before March 2015. Prior to that, patients had to use a template designed for healthcare professionals. The launch of the new patient ADR reporting can contribute to increased levels of direct patient reporting in the years to come. Individualised follow-up information regarding the assessment of the ADR report appears only to be available in the Netherlands, Portugal and in some CRPVs in France (e.g., Toulouse). In the Netherlands, Lareb also provides public access to summary statistics of its ADR database. However, Lareb no longer provides access to anonymised summaries of individual cases due to concerns about patient privacy. Patient and healthcare professional reports are stored together and the process of handling these two types of reports is similar. To facilitate the de-duplication process, social security numbers are used in Denmark and Sweden to link reports initiated by different sources. ADR report forms in France (ANSM template), Portugal, Romania and Sweden ask patients whether they have informed a healthcare professional about the adverse reaction. In Bulgaria, patients are encouraged to first share their experience with a healthcare professional and to make one report (Ancel, 2015).The number of ADR reports received from patients by regulatory agencies indicates that the lack of awareness about direct patient reporting is more acute in countries with lesser experience (i.e., Bulgaria, Portugal and Romania). However, lack of awareness amongst the public

has also been found to be a problem in countries with greater experience (e.g. Denmark and the Netherlands) (Ancel, 2015).

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

References

1. Raine J, Davis S. Spontaneous reporting-UK. Pharmacovigilance. Chichester, UK: John Wiley&Sons Ltd; 2002: 195-208.

2. Lee A, Bateman DN, Edwards C, Smith JM, Rawlins MD. Reporting of adverce drug reactions by hospital pharmacists: pilot scheme. Br Med J 1997; 315: 519.

3. Davis S, Coulson R. Community pharmacists reporting of suspected ADRs: (1) the first year of the yellow card demonstration scheme, Pharm J 263:786-788

4. Morrison-Griffiths S, Pirmohamed M. Specialist nurse reporting of adverse drug reactions. Professional Nurse 15 (2000), pp. 300–304.

5. Попова М., Ал. Янков, Нежелани лекарствени реакции, Наука Фармакология, 2010 (1), 1:10-1

6. Попова М., Проследяване на лекарствената безопасност в новото Европейско законодателство за лекарствата, Наука Фармакология, 2013, (1), 5-8

7.Гетова В., Стоименова А., Георгиев С., Европейското законодателство за проследяване на лекарствената безопасност – анализ на съобщения за нежелани лекарствени реакции от пациенти и потребители, Социална медицина, 2017, стр.56

8. Herxheimer A, Crombag R, Alves TL. Direct patient reporting of adverse drug reactions: a 12-country survey. Briefing Paper. Europe: Health Action International; 2010

9. Hazell L, Cornelius V, Hannaford P, Shakir S, Avery A. How do patients contribute to signal detection? Drug Saf. 2013;36(3):199–206. doi: 10.1007/s40264-013-0021-2.

10. Aagaard L, Hansen EH. Consumers' reports of suspected adverse drug reactions volunteered to a consumer magazine. Br J Clin Pharmacol. 2010;69(3):317–318. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03584.x.

11. Dweik Rania Al, Sanni Yaya, Dawn Stacey, and Dafna Kohen Spontaneous adverse drug reaction reporting by patients in Canada: a multi-method study—study protocol, Springerplus. 2016; 5: 213.,PMCID: PMC4771660, Published online 2016 Feb 29. doi: 10.1186/s40064-016-1838-9

13. van Hunsel, Florence et al. "The proportion of patient reports of suspected ADRs to signal detection in the Netherlands: case–control study." Pharmacoepidemiology and drug safety 20.3 (2011): 286-291.

14. Avery, Anthony J et al. "Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys." Health Technology Assess, 2011;15(20): 1-234

15. Herxheimer, A, R Crombag, and TL Alves. "Direct reporting of adverse drug reactions. A twelve-country survey & literature review." Health Action International Europe. May 2010.

16. Prescrire International. ''The re-organization of European Pharmacovigilance''. 24:157 (2015):50-54

17. Prescrire International. ''European pharmacovigilance: increasingly outsourced to drug companies''. 23:155 (2014): 302-307.

18. Ancel.la Santos, Direct Patient Reporting in the European Union, A Snapshot of Reporting Systems in Seven Member States, Published by: Health Action International, July 2015, p.4 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/
19. Bulgarian Drug Agency, Available at: http://www.bda.bg/bg/
20. Danish Health and Medicines Authority. Danish Health and Medicines Authority's annual pharmacovigilance report 2013. Available at: http://sundhedsstyrelsen.dk/en/publications/2014/
21. Danish Health and Medicines Authority. Adverse drug reactions reported by consumers in Denmark- compared with reports from health professionals. (2013) Available at: http://sundhedsstyrelsen.dk/en/publications/2014/~/media/B71CB7AF2879471ABE9DCF23BF853B18.ashx
22. Danish Health and Medicines Authority. Danish Health and Medicines Authority's annual pharmacovigilance report 2013.
21. Danish Health and Medicines Authority. DHMA Annual Pharmacovigilance Report 2014
23. Ancel.la Santos, Direct Patient Reporting in the European Union, A Snapshot of Reporting Systems in Seven Member States, Published by: Health Action International, July 2015, p.13-14 http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА РАКА НА БЕЛИЯ ДРОБ ПРИ БЛИЗНАЦИ

Иван Масларски
Катедра по анатомия, хистология, патология и съдебна медицина, Медицински факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“, София, България

LUNG CANCER EPIDEMIOLOGY IN TWINS

Ivan Maslarski
Department of Human Anatomy, Histology and Pathology, Faculty of Medicine, St. Kliment Ohridski University of Sofia, Sofia, Bulgaria

Abstract
Lung cancer is a socially significant malignant neoplasm requiring multidisciplinary research efforts worldwide. Large-scale epidemiological studies attempt to clarify the complex interrelations between genetic and environmental influences and the specific lung cancer risk. In the present concise survey, some results from twin cohort studies in Scandinavian and other countries in monozygotic and dizygotic twins with lung cancer are summarized. The need for elucidation of lung cancer etiopathogenesis and for identification of new biomarkers for early detection, diagnosis and prevention strategies of this disease is emphasized.
Key words: lung cancer, epidemiology, twin studies, monozygotic twins, dizygotic twins

Lung cancer is the most frequent of all cancers diagnosed in Europe and also the most common cause of cancer-related death (Fu *et al*., 2018).

An altered pattern of epigenetic modifications is central to many common human diseases, including cancer. Many studies explore the mosaic patterns of DNA methylation and histone modification in cancer cells on a gene-by-gene basis (Esteller, 2007). Recent technological advances allow cancer epigenetics to be studied genome-widely and to provide both biological insight and new avenues for translational research using epigenomics approaches.

Epidemiological and molecular epidemiological findings suggest that inherited predisposition may be a component of lung cancer risk and an important modulator of the carcinogenic effects of cigarette smoke (Braun *et al*., 1994).

Epigenetic changes can be seen from the very early stages in tumorigenesis and dysregulation of the epigenome has an increasingly acknowledged pathogenic role. Epigenomic monozygotic twin studies contribute to our understanding of cancer because the use of monozygotic twins discordant for cancer enables epigenetic variation analysis without the confounding influence of the constitutive genetic background, age or cohort effects (Roos *et al*., 2014).

Historically, common cancers are demarcated into ‘hereditary’ or ‘sporadic’ (‘non-hereditary’) types. While rare mutations are important in particular families, most cases in the general population are ‘sporadic’. Twin studies suggest that many ‘sporadic’ cancers show little or no heritability (Lu *et al*., 2014).

Twin studies play an essential role in estimating phenotypic heritability offer an opportunity to study epigenetic variation as a dynamic quantitative trait (Bell & Spector, 2011). High monozygotic twin discordance rates for common diseases suggest that unexplained environmental or epigenetic factors could be involved. Recent genome-wide epigenetic studies in disease-discordant monozygotic twins emphasize the power of this design to successfully identify epigenetic changes associated with complex traits.

A family history of lung cancer increases the risk for the disease in both smokers and never-smokers (Kanwal *et al*., 2017). The development of familial lung cancer involves shared environmental and genetic factors among family members. Familial lung cancer represents a good model for investigating the association between environmental and genetic factors, as well as for identifying susceptibility genes for lung cancer. Such studies help to elucidate the etiology and mechanism of lung cancer and to identify novel biomarkers for early detection and diagnosis, targeted therapy and improved prevention strategies.

The familial risk and heritability of cancer types in a large twin cohort within the population-based registers of Denmark, Finland, Norway, and Sweden is estimated within a prospective study of 80309 monozygotic and 123382 same-sex dizygotic twin individuals followed-up for a median of 32 years between 1943 and 2010 (Mucci *et al*., 2016). A total of 27156 incident cancers are diagnosed in 23980 individuals translating to a cumulative incidence of 32%. Lung cancer has very high estimates for shared environmental factors (24%) likely due to shared smoking habits of twin pairs. The mean difference in age at diagnosis is 7.8 years (95% CI, between 6.1 and 9.5 years) among 50 monozygotic pairs with lung cancer and 7.7 years (95% CI, between 5.4 and 9.4 years) among 74 dizygotic twins. Familial risk of lung, trachea and bronchial cancer amounts to 17.5% (95% CI, between 13.4% and 22.5%) in monozygotic and to 13.4% (95% CI, between 10.8% and 16.6%). Familial risk amounts to 18% (95% CI, between 0% and 42%) in hereditability and to 24% (95% CI, between 7% and 40%) in environmental factors.

The importance of both genetic and nongenetic (i.e., environmental) familial factors in determining cancer risk is assessed by linking the Swedish Twin Registry to the Swedish Cancer Registry and identifying cancer cases diagnosed from 1959 through 1992 in twins born in the period from 1886 through 1958 (Ahlbom *et al*., 1997). In the 10503 twin pairs from the old cohort born from 1886 through 1925), 361.7 cancer cases are identified and in the 12883 twin pairs from the young cohort (born from 1926 through 1958), there are 918 cancer cases. When lung cancer with a total number of at least 200 cases and at least one twin pair concordant (i.e., both twins affected) is evaluated, there are profound genetic and/or nongenetic familial effects in twins from the old cohort.

A genetic analysis of lung cancer mortality on the National Academy of Sciences/National Research Council Twin Registry that is composed of 15924 male twin pairs born in the USA between 1917 and 1927 fails to establish any genetic effect on lung cancer mortality (Braun *et al*., 1994). The ratio of observed to expected concordance among monozygotic twins does not exceed that among dizygotic twins (overall rate ratio of 0.75; 95% CI, between 0.35 and 1.6), even though monozygotic twin pairs are more likely to be concordant for smoking than dizygotic twin pairs in this population. A cohort analysis (accounting for age, sex, race, and smoking intensity) of lung cancer mortality does not find any lung cancer deaths during 300 person-years of follow-up among 47 monozygotic twin smokers whose smoking twins have died of lung cancer, even though smoking histories are very similar within twin pairs.

Four Nordic twin cohorts with 43512 monozygotic and 71895 same sex dizygotic twin individuals have tobacco smoking data before cancer diagnosis (Hjelmborg *et al*., 2017). During a median of 28.5 years of follow-up, there are 1508 incident lung cancers. Of the 30 monozygotic and 28 dizygotic pairs concordant for lung cancer, nearly all are current smokers at baseline. There is only one concordant pair among never smokers. Among ever smokers, the risk before a certain age conditional on lung cancer in the co-twin before that age is significantly increased compared with the cumulative incidence for both monozygotic and dizygotic pairs. The relative recurrence risk significantly decreases by age for monozygotic but remains constant for dizygotic pairs.

Heritability of lung cancer is 0.41 (95% CI; between 0.26 and 0.56) for currently smoking and 0.37 (95% CI; between 0.25 and 0.49) for ever smoking pairs. Among smoking discordant pairs, the pairwise hazard ratio for lung cancer of the ever smoker twin compared to the never smoker co-twin is 5.4 (95% CI, between 2.1 and 14.0) in monozygotic pairs and 5.0 (95% CI 3.2 to 7.9) in dizygotic ones.

Cancer risks for 44788 pairs of twins listed in the Swedish, Danish, and Finnish twin registries are assessed (Lichtenstein *et al*., 2000). The relative importance of heritable and environmental factors in causing cancer at 11 of 28 anatomical sites is estimated by means of statistical modeling. At least one cancer occurred in 10803 persons among 9512 pairs of twins. There is an increased risk among the twins of affected persons for lung cancer.

In a cohort of 23334 twins in Norway born 1905-1945 where both twins are identified, the standardized incidence ratio for the cancer of trachea, bronchus and lung observed in males is 0,95 (95% CI, between 0.84 and 1.07) (249 cases) and that one in females is 0.75 (95% CI, between 0.57 and 0.97) (60 cases) (Iversen *et al*., 2001).

In a cohort of 25882 twins in the Finnish Twin Cohort Study between 1976 and 1995, the standardized incidence ratio for the cancer of trachea and lung observed in monozygotic males is 0.85 (95% CI, between 0.63 and 1.12) (49 cases) and that one in monozygotic females is 0.71 (95% CI, between 0.31 and 1.39) (8 cases) (Verkasalo *et al*., 1999). In dizygotic twins, the corresponding figures are the following: in males - 0.79; 0.64-0.95 (99 cases) and in females - 0.67; 0.39-1.09 (16 cases).

The frequency of homozygotic identical twin brothers suffering simultaneously from anaplastic bronchial cancer is assessed (Nores *et al*., 1988; Nores *et al*., 1989; Nores *et al*., 1995). In their area of living, anaplastic cancer occurs each year in 0.39% of 53-year-old men. In the past, four cases of twins suffering from bronchial cancer featuring different histologies (three epidermoidal and one bronchiolar-alveolar) are also reported(Nores *et al*., 1987).

Identical male twins have alveolar cell carcinoma with nearly synchronous onset and similar histopathologic features, both metastatic to the brain (Joishy *et al*., 1977). There are genes shared by these twins that determine not only the susceptibility of pulmonary cells to malignant transformation but also the character of the resultant neoplasm, including its histologic features and metastatic behavior.

Mirror-image twins with adenocarcinoma of the lung occurring in mirror-image locations are described (Morison *et al*., 1994). They share tobacco smoking and an occupational risk, carpentry, in addition to identical genetic backgrounds.

In Sweden, two sisters, monozygotic twins with the same blood group, non-smokers and without any other environmental risk factors for lung cancer, develop pulmonary carcinoma (Agrup M). It deals with a disseminated lung cancer with fatal outcome and a well-to-moderately differentiated adenocarcinoma of bronchoalveolar type that is successfully treated.

There are no publications by Bulgarian authors dealing with lung cancer epidemiology in twins in the literature available yet.

References

1. Agrup M, Ekberg L, Albertsson M, Seidegard J. Simultaneous pulmonary carcinoma in twins - a case report and review of the literature. Acta Oncol. 1994;33(1):82-83.
1. Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmström H, Feychting M, Hemminki K, Pedersen NL. Cancer in twins: genetic and nongenetic familial risk factors. J Natl Cancer Inst. 1997;89(4):287-293.
2. Bell JT, Spector TD. A twin approach to unraveling epigenetics. Trends Genet. 2011;27(3):116-125.
3. Braun MM, Caporaso NE, Page WF, Hoover RN. Genetic component of lung cancer: cohort study of twins. Lancet. 1994;344(8920):440-443.
4. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. Nat Rev Genet. 2007;8(4):286-298.

5. Fu M, Travier N, Martín-Sánchez JC, Martínez-Sánchez JM, Vidal C, Garcia M; LUCAPREV research group. Identifying high-risk individuals for lung cancer screening: Going beyond NLST criteria. PLoS One. 2018;13(4):e0195441.
6. Hjelmborg J, Korhonen T, Holst K, Skytthe A, Pukkala E, Kutschke J, et al,; Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) collaboration. Lung cancer, genetic predisposition and smoking: the Nordic Twin Study of Cancer. Thorax. 2017;72(11):1021-1027.
7. Iversen T, Tretli S, Kringlen E. An epidemiological study of cancer in adult twins born in Norway 1905-1945. Br J Cancer. 2001;84(11):1463-1465.
8. Joishy SK, Cooper RA, Rowley PT. Alveolar cell carcinoma in identical twins. Similarity in time of onset, histochemistry, and site of metastasis. Ann Intern Med. 1977;87(4):447-450.
9. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. Oncol Lett. 2017;13(2):535-542.
10. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer - analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med. 2000;343(2):78-85.
11. Lu Y, Ek WE, Whiteman D, Vaughan TL, Spurdle AB, Easton DF, et al. Most common 'sporadic' cancers have a significant germline genetic component. Hum Mol Genet. 2014;23(22):6112-6118.
12. Morison D, Reyes CV, Skorodin MS. Mirror-image tumors in mirror-image twins. Chest. 1994;106(2):608-610.
13. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration. Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. JAMA. 2016;315(1):68-76.
14. Nores JM, Dalayeun JF, Chebat J, Dieudonne P, Nenna A. Facteurs genetiques dans le determinisme du cancer bronchique. A propos d'une paire de jumeaux univitellins. Rev Mal Respir. 1987;4(6):331-334.
15. Nores JM, Dalayeun JF, Chebat J, Dieudonne P, Nenna A. Carcinome bronchique à petites cellules chez des frères jumeaux. Presse méd (Paris). 1988;17(23):1214.
16. Nores JM, Dalayeun JF, Chebat J, Dieudonne P, Nenna A. Concurrent anaplastic bronchial cancer in identical twin brothers. Respiration.1989;55(1):56-59.
17. Nores JM, Dalayeun JF, Chebat J, Dieudonne P, Remy JM. Role of genetic factors in bronchial cancer. Based upon a case of anaplastic lung carcinoma in identical twins. Hum Genet. 1995;96(4):483-484.
18. Roos L, Spector TD, Bell CG. Using epigenomic studies in monozygotic twins to improve our understanding of cancer. Epigenomics. 2014;6(3):299-309.
19. Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E. Genetic predisposition, environment and cancer incidence: a nationwide twin study in Finland, 1976-1995. Int J Cancer. 1999;83(6):743-749.

Assoc. Prof. Ivan Maslarski, PhD
Department of Anatomy, Histology, Pathology and Forensic medicine,
Faculty of Medicine, St. Kliment Ohridski University of Sofia
Sofia1407 Kozyak 1 Street, E-mail: maslarsky@gmail.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА РАКА НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА ПРИ БЛИЗНАЦИ

Иван Масларски
Катедра по анатомия, хистология, патология и съдебна медицина, Медицински факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“, София, България

BREAST CANCER EPIDEMIOLOGY IN TWINS

Ivan Maslarski
Department of Anatomy, Histology, Pathology and Forensic medicine, Faculty of Medicine, St. Kliment Ohridski , University of Sofia, Sofia, Bulgaria

Abstract
Breast cancer in females presents with rising socio-medical importance worldwide. There are numerous investigations devoted to the social epidemiology of this disease. A special emphasis is made on the relationships between genetic and environmental factors involved in breast cancer occurrence and prognosis. Recently, several large-scale epidemiological twin studies are dealing with heritability and cancer risk in a variety of cancer locations, including breast cancer, too. Some results from twin cohort studies performed in Scandinavian and Northern-European countries in monozygotic and dizygotic breast cancer twins are briefly reported.
Key words: breast cancer, epidemiology, twin studies, monozygotic twins, dizygotic twins

Breast cancer is the most frequently diagnosed malignancy and the leading cause of cancer death among women worldwide (Torre *et al*., 2015).

Historically, common cancers are demarcated into ‘hereditary’ or ‘sporadic’ (‘non-hereditary’) types. While rare mutations are important in particular families, most cases in the general population are ‘sporadic’. Twin studies suggest that many ‘sporadic’ cancers show little or no heritability.

Heritability provides insight into individual differences in susceptibility to develop breast cancer, framing results from genome-wide association studies and missing heritability. Estimates of the shared risk of breast cancer between monozygotic twins with identical genomes represent a upper limit of the potential for genotyping and whole-genome sequencing to classify individuals’ risk (Zuk *et al*., 2012).

The latent-class twin method estimates a more easily interpretable quantity than the standard one, i.e. the genetic prevalence, which is the fraction persons with an outcome who are in a genetic susceptibility latent class (Baker, 2016). This class has relatively large independent probabilities of outcome as compared with an environmental one with smaller and possibly dependent probabilities of outcome. Unlike the standard twin method which assumes additive genetic inheritance, the latent-class twin method also allows for autosomal recessive and autosomal dominant inheritance. The method handles survival data by treating loss-to-follow up

and death from competing risk as non-informative censoring. Applying this methodology to registry data from 45000 pairs of Nordic twins, a genetic breast cancer prevalence of only 1% is estimated (Baker, 2016).

The role of germline mutations in cancer susceptibility is quantified by estimating the importance of common genetic variants (array heritability, h2 g) to breast cancer in the USA and Australia sets (Lu *et al.,* 2014). Within a twin study, the analysis of these variants (array heritability, h2 g) to breast cancer in the USA and Australia sets indicates a positive but non-significant effect of 0.13 (95% confidence interval between 0 and 0.56 at p>0,05) (Lu *et al.,* 2014).

Cancer risks for 44788 twin pair from the Swedish, Danish, and Finnish twin registries are assessed (Lichtenstein *et al*., 2000). The relative importance of heritable and environmental factors in causing cancer at 11 of 28 anatomical sites is estimated by means of statistical modeling. At least one cancer occurred in 10803 persons among 9512 twin pairs. An increased risk among the twins of affected persons for breast cancer is established. There are statistically significant effects of heritable factors, i.e. the proportion of susceptibility to cancer accounted for by genetic defects in this cancer (27%; 95% CI, between 4% and 41%). The analysis of the risks of having the same cancer before the age of 75 years among twins of persons with breast cancer involving statistically significant genetic factors shows that the estimated hereditary components are slightly greater in the younger than in the older groups. There are no significant differences between dizygotic and monozygotic twins in the time between diagnoses of breast cancer (Lichtenstein *et al*., 2000).

The importance of both genetic and nongenetic (i.e., environmental) familial factors in determining cancer risk is assessed by linking the Swedish Twin Registry to the Swedish Cancer Registry and identifying cancer cases diagnosed from 1959 through 1992 in twins born in the period from 1886 through 1958 (Ahlbom *et al*., 1997). In the 10503 twin pairs from the old cohort born from 1886 through 1925), 361.7 cancer cases are identified and in the 12883 twin pairs from the young cohort (born from 1926 through 1958), 918 cancer cases are identified. When female breast cancer with a total number of at least 200 cases and at least one twin pair concordant (i.e., both twins affected) is evaluated, there are profound genetic and/or nongenetic familial effects in twins from the old and young cohorts. The increase in breast cancer risk is greater if a monozygotic rather than a dizygotic twin is affected.

In a cohort of 25882 twins in the Finnish Twin Cohort Study between 1976 and 1995, the standardized incidence ratio for breast cancer observed in monozygotic males is 0 (95% CI, between 0.00 and 11.9) (0 cases) and that one in monozygotic females is 0.76 (95% CI, between 0.59 and 0.97) (66 cases) (Verkasalo *et al*., 1999). In dizygotic twins, the corresponding figures are the following: in males - 0; 0.00-5.29 (0 cases) and in females - 0.98; 0.84-1.12 (179 cases). There is a statistically significant decrease in breast cancer risk among monozygotic twins. Monozygotic twin sisters have characteristics protective against breast cancer including prenatal influences such as factors leading to low birth weight or factors caused by maternal hormone levels during pregnancy.

Five-hundred twins with breast cancer incident at ages younger than 45 years in England and Wales during 1971-1989 are identified by cross-matching national cancer-registration and births records (Swerdlow *et al*., 1997). There is a non-significantly raised risk of breast cancer in dizygotic than in monozygotic twins younger than 30 years (odds ratio 2.3; 95% CI, between 0.9 and 5.9) but not older. The relative risk of breast cancer is 34.7 (between 9.5 and 126.5) in monozygotic twins of women in whom breast cancer has occurred before the age of 35 years and the cumulative risk for these twins by the age of 40 years is 29% (between 13% and 56%).

The familial risk and heritability of cancer types in a large twin cohort within the population-based registers of Denmark, Finland, Norway, and Sweden is estimated within a prospective study of 80309 monozygotic and 123382 same-sex dizygotic twin individuals followed-up for a median of 32 years between 1943 and 2010 (Mucci *et al*., 2016). A total of 27156 incident cancers are diagnosed in 23980 individuals translating to a cumulative incidence of 32%. There is a significant heritability for breast cancer (31%; 95% CI, 11%-51%) while 16% of

variability is associated with shared environmental factors. The mean difference in age at diagnosis is 9.3 years (95% CI, between 6.9 and 12.0 years) among 124 monozygotic pairs with breast cancer and 10.5 years (95% CI, between 9.1 and 12.2 years) among 141 dizygotic twins. Familial risk amounts to 28.1% (95% CI, between 23.9% and 32.8%) in monozygotic and to 19.9% (95% CI, between 17.0% and 23.2%). Familial risk amounts to 31% (95% CI, between 11% and 51%) in hereditability and to 16% (95% CI, between 0% and 31%) in environmental factors. The significant estimates of shared environment may reflect in part the hypothesized in-utero origin of this cancer type. The shared environment components are higher in twins than the estimates expected for siblings because twins share a more similar child-raising experience (Mucci *et al*., 2016).

The familial concordance and heritability of breast cancer among 21054 monozygotic and 30939 dizygotic female twin pairs from the NordicTwin Study of Cancer, the largest twin study of cancer in the world, are estimated (Möller *et al*., 2016). From 1943 through 2010, 3933 twins are diagnosed with breast cancer. Restricting to complete pairs, there are 3911 breast cancer cases among 42110 monozygotic and 61880 dizygotic twins, i.e., among 51995 pairs. Of these, 124 monozygotic and 141 dizygotic pairs are concordant for breast cancer. The cumulative lifetime incidence of breast cancer taking competing risk of death into account is 8.1% for both zygosities, although the cumulative risk for twins whose co-twins have breast cancer is 28% among monozygotic and 20% among dizygotic twins. The heritability of liability to breast cancer is 31% (95% CI, between 10% and 51%) and the common environmental component is 16% (95% CI, between 10% and 32%) although the heritability is 22%. These estimates are 27% and 12% for premenopausal and 22% and 16% for postmenopausal breast cancer, respectively. The relative contributions of genetic and environmental factors are constant between ages 50 and 96 years. Among concordant twin pairs, there are slight and nonsignificant zygosity differences in the time between the diagnosis of breast cancer in the first and second twin. The mean difference is 11.8±0.80 years for concordant monozygotic and 11.7±0.83 years for concordant dizygotic pairs. There is a later cancer occurrence in a twin, if the co-twin is diagnosed at a higher age for monozygotic and dizygotic twins. Although this pattern is present for both twins, it is much stronger for monozygotic ones, with an early diagnosis in the co-twin being associated with earlier and higher hazard for the twin (Möller *et al*., 2016).

In a large, prospective, population-based study with up to 66 years of complete follow-up, twins born in Denmark from 1870 to 1910 and from 1931 to 2004 and included in the Danish Twin Registry as well as twins from Swedish birth cohorts from 1926 to 1999 are investigated (Ahrenfeldt *et al*., 2015). In the age-stratified analyses of breast cancer, there are similar cancer risks for opposite-sex and same-sex twins both before the age of 50 years (adjusted sub-hazard ratio of 0.98 at 95% CI, between 0.85 and 1.12) and after this age (adjusted sub-hazard ratio of 1.03 at 95% CI, between 0.94 and 1.13). For cases diagnosed after the age of 50 years, there is a statistically significant interaction between country and having an opposite-sex co-twin (p=0.02). The adjusted hazard ratio taking this interaction into account indicates a lower risk (although nonsignificant) of breast cancer for opposite-sex compared with same-sex females (sub-hazard ratio of 0.91 at 95% CI, between 0.79 and 1.05).

In a case-control study nested within a cohort of female opposite-sexed twins, 543 breast cancer patients diagnosed in the period from 1972 to 2008 and 2715 matched control subjects are included (Hajiebrahimi *et al*., 2013). Conditional logistic regression estimates the breast cancer risk associated with birth weight, gestational age and co-twin birth weight. There is no association between birth weight (odds ratio of 1.01; 95% CI, between 0.70 and 1.46) or twin brother's birth weight and risk of breast cancer.

In a case-control study, birth records for 96 female twin pairs where one twin has developed breast cancer are retrieved and compared with aged-matched twins and healthy twin sisters (Hübinette *et al*., 2001). Compared with twins with gestational age less than 33 weeks, twins with gestational age of more than 40 weeks are at increased breast cancer risk (odds ratio of 8.4; 95% CI, between 1.3 and 54.4). The breast cancer risk increases with birth weight. Women

with birth weight of at least 3000 g have a insignificantly higher risk of developing breast cancer than those with birth weight of less than 2000 g (odds ratio of 3.5; 95% CI, between 0.7 and 18.5).

In a cohort of 23334 twins in Norway born 1905-1945 where both twins are identified, the standardized incidence ratio for breast cancer observed in males is 1,13 (95% CI, between 0.23 and 3.30) (three cases) and that one in females is 0.93 (95% CI, between 0.84 and 1.03) (376 cases) (Iversen *et al.,* 2001).

There are no publications by Bulgarian authors dealing with breast cancer epidemiology in twins in the literature available yet.

References

1. Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmström H, Feychting M, Hemminki K, Pedersen NL. Cancer in twins: genetic and nongenetic familial risk factors. J Natl Cancer Inst. 1997;89(4):287-293.
2. Ahrenfeldt LJ, Skytthe A, Möller S, Czene K, Adami HO, Mucci LA et al. Risk of sex-specific cancers in opposite-sex and same-sex twins in Denmark and Sweden. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24(10):1622-1628.
3. Baker SG. Novel twin method estimates genetic prevalence of breast cancer. Cancer Res. 2016;76(Suppl. 14):845A.
4. Hajiebrahimi M, Bahmanyar S, Oberg S, Iliadou AN, Cnattingius S. Breast cancer risk in opposite-sexed twins: Influence of birth weight and co-twin birth weight. JNCI-J Nat Cancer Inst. 2013;105(23):1833-1836.
5. Hübinette A, Lichtenstein P, Ekbom A, Cnattingius S. Birth characteristics and breast cancer risk: a study among like-sexed twins. Int J Cancer. 2001;91(2):248-251.
6. Iversen T, Tretli S, Kringlen E. An epidemiological study of cancer in adult twins born in Norway 1905-1945. Br J Cancer. 2001;84(11):1463-1465.
7. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer - analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med. 2000;343(2):78-85.
8. Lu Y, Ek WE, Whiteman D, Vaughan TL, Spurdle AB, Easton DF, et al. Most common 'sporadic' cancers have a significant germline genetic component. Hum Mol Genet. 2014;23(22):6112-6118.
9. Möller S, Mucci LA, Harris JR, Scheike T, Holst K, Halekoh U, et al. The heritability of breast cancer among women in the Nordic Twin Study of Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(1):145-150.
10. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration. Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. JAMA. 2016;315(1):68-76.
11. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Maconochie NE. Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. Lancet. 1997;350(9093):1723-1728.
12. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108.
13. Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E. Genetic predisposition, environment and cancer incidence: a nationwide twin study in Finland, 1976-1995. Int J Cancer. 1999;83(6):743-749.
14. Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, Lander ES. The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109(4):1193-1198.

Assoc. Prof. Ivan Maslarski, PhD
Department of Anatomy, Histology, Pathology and Forensic medicine,
Faculty of Medicine, St. Kliment Ohridski University of Sofia
Sofia1407 Kozyak 1 street, E-mail: maslarsky@gmail.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

СЪВРЕМЕННА ПРОФИЛАКТИКА НА РАКА НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

Галина Янева
Катедра по биология, Факултет по фармация, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна, Варна, България

MODERN PREVENTION OF BREAST CANCER

Galina Yaneva
Department of Biology, Faculty of Pharmacy, Paraskev Stoyanov Medical University of Varna, Varna, Bulgaria

Abstract

The significant social burden of breast cancer worldwide uninterruptedly promotes intensive research and application of preventive measures. In this concise review of most recent publications by foreign authors, some examples of effective breast cancer screening are reported. Modern prevention includes early diagnosis of breast cancer by imaging methods such as mammography and magnetic resonance imaging, genetic testing of risk contingents, tailored chemoprevention and prophylactic radical surgery of the breast. A special attention is paid to females' knowledge, barriers and discourses about breast cancer screening.

Key words: breast cancer, prevention, screening, genetic testing, breast cancer risk

Breast cancer represents a significant social burden due to high morbidity and mortality rates worldwide. Recently, there are considerable advances in the timely prevention and effective screening of this most common malignant disease in females.

The US Preventive Services Task Force endorses routine screening for genetic risk of breast cancer as a component of primary health care. The feasibility of its implementation is tested at a federally qualified health center to identify all women aged 25 to 69 years who present for an annual examination and are eligible for genetic counseling during a 12-month usual-care phase and 12-month intervention phase (Hoskins *et al*., 2018). Some 112 women consent to study participation, and 56% of them receive a referral for genetic counseling from their primary care physician. Fifty participants are seen by the same primary care physician during both the phases. None of them is referred for genetic counseling during the usual-care phase compared with 64% after cancer genetic risk assessment initiation ($p<0.001$). Only 16% of referred participants attend a genetic counseling session.

Guided by phenomenological inquiry approach, a face-to-face, semi-structured interview is conducted with 12 purposively sampled Filipino women living with a sister diagnosed with breast cancer before the age 50 years (Lagarde *et al*., 2018). The respondents tend to compare themselves with their sister when constructing views of personal cancer vulnerability. The subjective risk is also shaped by their beliefs regarding cancer causation such as personalistic causes, personal theory of inheritance, and locus of control. Their sisters' cancer diagnoses serve as a motivation for them to perform breast self-examination. Clinical breast examination and

screening mammography are underutilized due to perceived barriers such as difficulty allotting time to medical consultation, fear, and lack of finances.

The personalized approach to breast cancer prevention and screening leads to a new paradigm for cancer control including testing for high-penetrance cancer susceptibility genes and generating personal risks scores based on panels of single nucleotide polymorphisms (Narod, 2018). However, this approach is beneficial for the occasional patient but does not have any impact on reducing the burden of cancer incidence and mortality as whole. Challenges include meeting a high test uptake in the population, developing an effective and acceptable intervention and the willingness of healthy women to follow health care provider recommendations.

Through direct-to-consumer genetic testing, people receive information about many different traits, including some risk information about hereditary breast cancer syndrome (Reed & Edelman, 2018). With more people getting this information outside of the medical setting, clinicians should be aware of the benefits and limitations of such testing.

Facing Our Risk of Cancer Empowered develops the Centers for Disease Control-funded eXamining Relevance of Articles to Young Survivors program to help women aged 18-45 years better understand media coverage about new breast cancer research in terms of cancer risk, prevention, screening, and treatment and to learn their unmet information needs (Yi *et al*., 2018). The results from a survey of 1178 eligible women indicate that they place trust in several media sources and use them to inform their medical decisions. Only about one-third of respondents discuss media sources with their health care providers.

Women's interests at ≤ moderate risk (consumers) in personalized information about breast cancer risk and familial cancer clinicians' perspective on managing such women are determined within seven focus groups on breast cancer risk with 22 consumers and 22 familial cancer clinicians in Australia (Keogh *et al*., 2018). iPrevent, a personalized breast cancer risk assessment and risk management decision support tool, is assessed. Consumers report some misconceptions, low trust in primary care practitioners for breast cancer prevention advice and frustration that they often lack tailored advice about breast cancer risk. Clinicians report an inadequate workforce to advise these women and react positively to the potential of iPrevent to assist.

Thirty-six in-depth interviews using cultural mediators of immigrant women aged 50-69 years and living in Mallorca, Spain, are carried out to identify respondents' knowledge, barriers and discourses about breast cancer screening in this country (March *et al*., 2018). They acknowledge the effectiveness of early detection and exhibit reluctance to talk about cancer. Discourses about cancer prevention are proactive or fatalistic, depending on the woman's country of origin. Fear of results and lack of time are barriers that limit participation in breast cancer prevention programs. Immigrants from low-income countries and Spanish natives from a low socioeconomic class experience barriers in access to breast cancer screening.

The factors predicting breast cancer screening behaviour among 233 Korean American women aged 19-85 years in the metro area of Atlanta, GA, USA are studied (An *et al*., 2018). Age (odds ratio of 1.043; 95% CI, between 1.017 and 1.069; $p<0.01$) and marital status (odds ratio of 2.154; 95% CI, between 1.022 and 4.539; $p<0.05$) are statistically significantly associated with clinical breast examinations, while income (odds ratio of 2.289; 95% CI, between 1.060 and 4.945; $p<0.05$) and annual checkup (odds ratio of 2.725; 95% CI, between 1.342 and 5.553; $p<0.01$) are linked to these examinations as enabling factors. For the receipt of mammographic screening, annual checkup only is statistically significantly associated among enabling factors (odds ratio of 4.509; 95% CI, between 1.263 and 16.102; $p<0.05$), while family cancer history is identified as the only significant need factor (odds ratio of 0.112; 95% CI, between 0.023 and 0.552; $p<0.01$).

The current conditions of and participation in examinations for the early detection of breast cancer as provided by Germany's statutory health services are described (Starker *et al*., 2018). Participation is derived from claims data from the statutory health insurance system as well as from Germany's mammography screening program. In 2015, 51.5% of invited women participated in this program. The results according to self-reports of the German Health Update

survey lie in part substantially higher and suggest that a large part of the population utilizes the prophylactic examinations.

From March 2014 to March 2016, 9777 women are recruited to the digital mammography +digital breast tomosynthesis arm and 9783 ones - to digital mammography arm of the the Reggio Emilia Tomosynthesis Randomized Trial, a test-and-treat randomized controlled trial (Pattacini *et al*., 2018). Detection is 4.49/1000 and 8.49/1000, respectively (+89%; 95% confidence interval [CI]: 31, 72). Positive predictive value of the recall is 13.0% and 24.1%, respectively (p=.0002). There is at least at one positive digital breast tomosynthesis-alone reading in 72 of 80 cancers diagnosed in the digital mammography+digital breast tomosynthesis and with complete digital breast tomosynthesis imaging.

In the Veneto region, Italy, Veneto, organized breast cancer screening has been introduced between 1999 and 2009 across 21 local health units, inviting asymptomatic women aged 50-69 years to undergo mammography biennially (Capodaglio *et al*., 2018). In the prescreening period and until 2010, breast cancer mortality rates in early (starting in 2003) and starting later local health units are similar in both age groups (40-49 and 50-74 years). In 2010-2014, there is a 10% lower overall breast cancer mortality in early than in later local health units, limited to women aged 50-74 years. Incidence-based mortality IBM reduces by 8% (95% CI, between 1% and 16%) during the whole period and by 16% (95% CI, between 6% and 25%) in 2010-2014.

The results of 5126689 screening episodes in 84 breast screening units within the UK National Health Service Breast Screening Programme during a 36-month period (between April 1, 2005 and March 31, 2008) during a cohort study are analyzed (Burnside *et al*., 2018). There is an average recall to assessment rate of 4.56±1.15% (range, 1.64%-8.42%), cancer detection rate of 8.1/1000 and interval cancer rate of 3.1/1000 women screened. There is a significant negative association between recall to assessment rate and interval cancer rate (Poisson regression coefficient of -0.039; 95% CI, between -0.062 and -0.017; p=0.001), with approximately one fewer interval cancer for every additional 80-84 recalls. Subgroup analysis reveals similar negative correlations in women aged 50-54 years (p=0.002), 60-64 years (p=0.01), and 65-69 years (p=0.008) as well as in incident screens (p=0.001) and prevalent screens (p=0.04).

The self-reported use of mammography in the last 12 months among women aged 40-79 years as well as opportunistic (without clinical symptoms, initiated by the woman or a physician) and programmatic screening mammography (as part of a systematic screening program) during the Swiss Health Surveys in 2007-2012 in Switzerland is analyzed (Fenner *et al*., 2018). There is a decrease of any mammography use from 19.1% (95% CI, between 17.7 and 20.5%) in 2007 to 11.7% (95% CI, between 10.7 and 12.6%) in 2012, more pronounced in regions with a long-standing or no cantonal breast cancer screening program (adjusted odds ratio of 0.5; 95% CI, between 0.4 and 0.6; p<0.05 and adjusted odds ratio of 0.5; 95% CI, between 0.4 and 0.6; p<0.05, respectively). It remains relatively stable in regions with a recently introduced program (adjusted odds ratio of 0.9; 95% CI, between 0.6 and 1.3; p for interaction of 0.01). Opportunistic screening drops statistically significantly from 12.0% (95% CI, between 10.9 and 13.2%) in 2007 to 6.2% (95% CI, between 5.5 and 6.9%; p<0.001) in 2012, whereas programmatic mammography use remains stable at 3.1% (95% CI, between 2.6 and 3.7%). Use of any mammography is higher in women aged 50-69 years, residing in a region with a systematic screening programme in place, and having private hospital stay insurance.

Breast cancer risk in women with mutations can be reduced by mammographic screening, chemoprevention, and prophylactic surgery (Jatoi, 2018). Breast magnetic resonance imaging is a more sensitive screening tool and should be incorporated into any breast cancer screening strategy for mutation carriers. Chemoprevention and prophylactic mastectomy may reduce this risk, too.

Population panel-genetic BRCA-testing for breast cancer in the Jewish population is technically feasible, acceptable, clinically and cost-effective, safe, associated with high satisfaction rates on a large scale as genetic-testing costs are falling and awareness is rising (Manchanda &

Gaba, 2018). It can prevent thousands more breast cancers than current clinical-criteria-based approaches.

Sequencing the unrelated patients and families from across India with an indication of breast cancer using the TruSight Cancer panel which includes 14 genes strongly associated with risk of hereditary breast cancers is carried out (Singh *et al*., 2018). Most mutations (84.9% of the cases) are detected in the BRCA1/2 genes while the rest ones (15.1%) are established in non-BRCA genes. Stratification on the basis of age at diagnosis and family history of cancer reveals rate of 75% of detection of hereditary variants in patients aged below 40 years at diagnosis and with first-degree family member(s) affected by breast cancer.

Recently, a specific algorithm for combined dermatoglyphic and genetic screening for successful breast cancer prevention in Bulgaria has been launched (Yaneva, 2018).

Male breast cancer demographics, risk factors, tumour biology, and oncogenetics are comprehensively reviewed, differences from its female counterpart are recognized and male breast cancer diagnostic challenges highlighted (Gao *et al*., 2018). The implications of the widening clinical use of multigene panel testing are discussed, the possible utility of targeted screening and surveillance is explored and current National Comprehensive Cancer Network guidelines (version 1, 2018) for high-risk men are outlined. Understanding the current state of male breast cancer management and its challenges is important to shape future considerations for care.

References

1. An S, Choi YJ, Lee HY, Yoon YJ, Platt M. Predictors of breast cancer screening among Korean American women: Is having an annual checkup critical? Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19(5):1281-1286.
2. Burnside ES, Vulkan D, Blanks RG, Duffy SW. Association between screening mammography recall rate and interval cancers in the UK Breast Cancer Service Screening Program: a cohort study. Radiology. 2018;288(1):47-54.
3. Capodaglio G, Zorzi M, Tognazzo S, Greco A, Michieletto F, Fedato C, et al. Impact of breast cancer screening in a population with high spontaneous coverage with mammography. Tumori. 2018;104(4):258-265.
4. Fenner L, Kässner A, Berlin C, Egger M, Zwahlen M. Trends in the use of mammography for early breast cancer detection in Switzerland: Swiss Health Surveys 2007 and 2012. Swiss Med Wkly. 2018 May 14;148:w14603.
5. Gao Y, Heller SL, Moy L. Male breast cancer in the age of genetic testing: an opportunity for early detection, tailored therapy, and surveillance. Radiographics. 2018;38(5):1289-1311.
6. Hoskins KF, Tejeda S, Vijayasiri G, Chukwudozie IB, Remo MH, Shah HA, et al. A feasibility study of breast cancer genetic risk assessment in a federally qualified health center. Cancer. 2018;124(18):3733-3741.
7. Jatoi I. Risk-reducing options for women with a hereditary breast cancer predisposition. Eur J Breast Health. 2018;14(4):189-193.
8. Keogh LA, Steel E, Weideman P, Butow P, Collins IM, Emery JD, et al. Consumer and clinician perspectives on personalising breast cancer prevention information. Breast. 2018;43:39-47.
9. Lagarde JBB, Laurino MY, San Juan MD, Cauyan JML, Tumulak MJR, Ventura ER. Risk perception and screening behavior of Filipino women at risk for breast cancer: implications for cancer genetic counseling. J Community Genet. 2018 Sep 27. doi: 10.1007/s12687-018-0391-3.
10. Manchanda R, Gaba F. Population based testing for primary prevention: a systematic review. Cancers (Basel). 2018;10(11). doi: 10.3390/cancers10110424.

11. March S, Villalonga B, Sanchez-Contador C, Vidal C, Mascaro A, Barriers to and discourses about breast cancer prevention among immigrant women in Spain: a qualitative study. BMJ Open. 2018;8(11):e021425.
12. Narod SA. Personalised medicine and population health: breast and ovarian cancer. Hum Genet. 2018;137(10):769-778.
13. Pattacini P, Nitrosi A, Giorgi Rossi P, Iotti V, Ginocchi V, Ravaioli S, et al.; RETomo Working Group. Digital mmmography versus digital mammography plus tomosynthesis for breast cancer screening: the Reggio Emilia Tomosynthesis Randomized Trial. Radiology. 2018;288(2):375-385.
14. Reed EK, Edelman EA. Direct-to-consumer genetic testing for breast cancer risk. J Am Assoc Nurse Pract. 2018;30(10):548-550.
15. Singh J, Thota N, Singh S, Padhi S, Mohan P, Deshwal S, et al. Screening of over 1000 Indian patients with breast and/or ovarian cancer with a multi-gene panel: prevalence of BRCA1/2 and non-BRCA mutations. Breast Cancer Res Treat. 2018;170(1):189-196.
16. Starker A, Buttmann-Schweiger N, Krause L, Barnes B, Kraywinkel K, Holmberg C. Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in Deutschland: Angebot und Inanspruchnahme. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz. 2018 Nov 8. doi: 10.1007/s00103-018-2842-8.
17. Yaneva GA. Medico-dermatoglyphic study of fingerprints and palmar prints in women with breast cancer in North-Eastern Bulgaria. PhD thesis. Varna, Paraskev Stoyanov Medical University of Varna, 2018 (in Bulgarian).
18. Yi RHP, Rezende LF, Huynh J, Kramer K, Cranmer M, Schlager L, et al. XRAYS (eXamining Relevance of Articles to Young Survivors) program survey of information needs and media use by young breast cancer survivors and young women at high-risk for breast cancer. Health Commun. 2018;33(12):1525-1530.

Address for correspondence:
Galina Yaneva, PhD
Department of Biology
Faculty of Pharmacy
Paraskev Stoyanov Medical University of Varna
Varna 9002
84 Tsar Osvobodite Blvd
Bulgaria
E-mail: galina_yanevaa@abv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА РАКА НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА В СЕВЕРОИЗТОЧНА БЪЛГАРИЯ

Галина Янева
Катедра по биология, Факултет по фармация, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна, Варна, България

BREAST CANCER EPIDEMIOLOGY IN NORTH-EASTERN BULGARIA

Galina Yaneva
Department of Biology, Faculty of Pharmacy, Paraskev Stoyanowv Medical University of Varna, Varna, Bulgaria

Abstract

At presence, female breast cancer represents the most common malignant disease and cause for death not only worldwide but also in Bulgaria. Regular cancer registration provides unpleasant data about the epidemiological patterns of this disease in our country. The dynamics of two social epidemiological parameters of female breast cancer, crude and standardized (world standard) incidence and mortality rates, in six regions of North-Eastern Bulgaria, i. e. Varna, Rouse, Shoumen, Razgrad, Dobrich in Silistra, during the period from 2010 to 2015 is analyzed. The standardized incidence rate (world standard) of female breast cancer is highest in the region of Varna (70.8/100000 population) in 2013 as well as in the region of Rouse -70.3/100000 population in 2014 and 69.2/100000 population in 2015. The female breast cancer standardized mortality rate (world standard) is highest in the region of Dobrich (18.8/100000 population) in 2011, in the region of Varna in 2013 and in 2014 (18.7/100000 population and 20.4/100000 population, respectively), and in the region of Rouse (16.6/100000 population) in 2015.

Key words: female breast cancer, social epidemiology, dynamics, North-Eastern Bulgaria

Introduction

According to a status report on the global burden of cancer worldwide using the GLOBOCAN 2018 estimates of cancer incidence and mortality produced by the International Agency for Research on Cancer, with a focus on geographic variability across 20 world regions, female breast cancer (with 2088849 new cases or 11.6% of all sites) is the second most commonly diagnosed cancer in both sexes combined (Bray *et al*., 2018). Among females, breast cancer is the most commonly diagnosed cancer and the leading cause of cancer death (with 626679 deaths or (6.6% of all sites). Nowadays female breast cancer represents the most common malignant disease and cause for death in Bulgaria, too. Regular cancer registration continuously provides unpleasant data about the epidemiological patterns of this socially significant disease.

The objective of the present study is to reveal the dynamics of two social epidemiological parameters of female breast cancer, incidence and mortality rates, in six regions of North-Eastern Bulgaria during the last years.

Material and methods

The analysis of the social epidemiology of breast cancer in Bulgaria is based on the annual publication of the National Specialized Oncological Hospital of Sofia during the period between 2010 and 2015 (Cancer incidence in Bulgaria, 2017). Data about incidence and mortality

rates in the regions of Varna, Rouse, Shoumen, Razgrad, Dobrich in Silistra are comparatively examined and systematized.

Results

We establish several interesting trends in the incidence and mortality rates in the regions of Varna, Rouse, Shoumen, Razgrad, Dobrich in Silistra during this three-year period.

The dynamics of crude incidence rates of female breast cancer in these regions in 2013-2015 is demonstrated on Figure 1 while that of corresponding breast cancer mortality rates is shown on Figure 2.

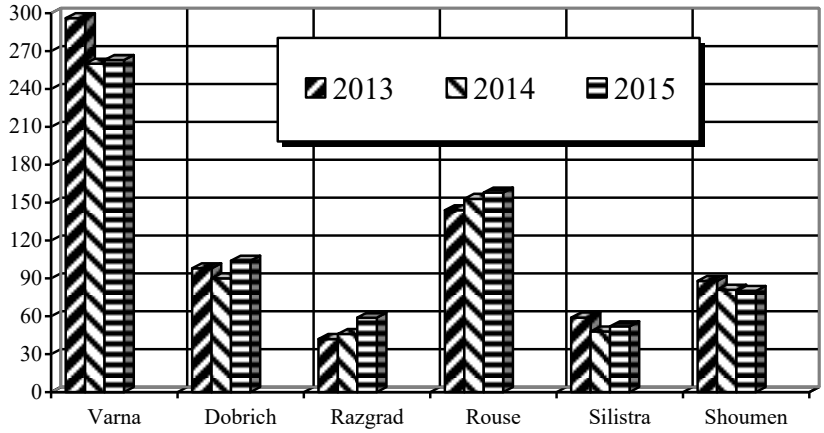


Figure 1. Dynamics of newly diagnosed breast cancer cases in six regions of North-Eastern Bulgaria in 2013-2015

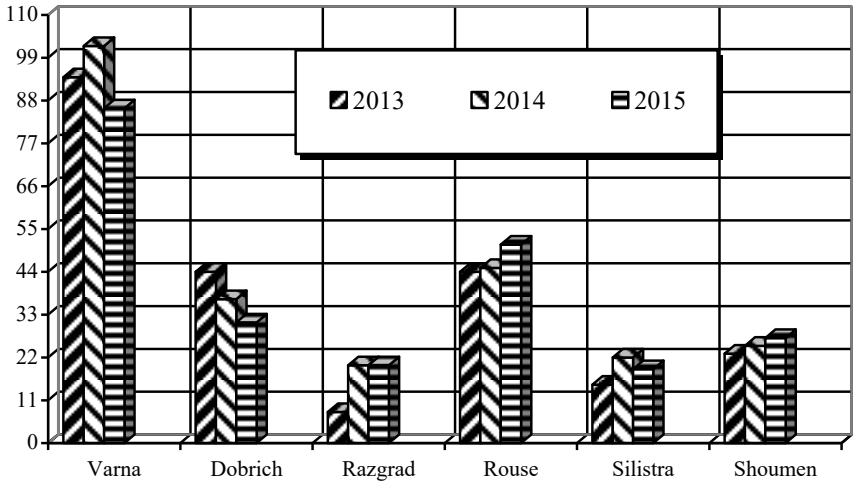


Figure 2. Dynamics of breast cancer deaths in six regions of North-Eastern Bulgaria in 2013-2015

In Bulgaria, there are 3655 newly diagnosed female breast cancer cases (94.0/100000 population) representing 25.8% of all malignant diseases in 2010. In 2013, their number amounts to 3997 (107.2/100000 population) representing 26.5% of all malignant diseases while in 2015,

there are 3988 newly diagnosed female breast cancer cases (108.1/100000 population) or 26.8% of all malignant diseases.

In 2013, the standardized incidence rate (world standard) of female breast cancer is highest in the region of Varna (70.8/100000 population). It is second after that in the region of Rouse - of 63.3/100000 population towards 70.3/100000 population in 2014 and of 60.1/100000 population towards 69.2/100000 population in 2015 as well.

In North-Eastern Bulgaria, female breast cancer standardized incidence rate (world standard) is highest in the region of Varna in 2011 and 2013 (61.3/100000 population and 70.8/100000 population). It is, however, second after that in the region of Rouse in 2014 (63.3/100000 population versus 70.3/100000 population) and in 2015 (60,1/100000 population versus 69.2/100000 population, respectively). These values are higher than those for Bulgaria - 57.8/100000 population in 2011, 58.8/100000 population in 2013, 55.5/100000 population in 2014 and 57.6/100000 population in 2015. There is an increase in the region of Razgrad from 44.0/100000 population in 2011 up to 54.1/100000 population in 2015 as well as in the region of Dobrich from 54.6/100000 population in 2011 up to 58,0/100000 population in 2015. On the other hand, there is a decrease in the region of Silistra from 59.4/100000 population in2011 down to 48.9/100000 population in 2015.

In 2011, the female breast cancer standardized mortality rates (world standard) are highest in the regions of Dobrich (18.8/100000 population) and Shoumen (16.4/100000 population) but lowest in the regions of Razgrad (7.5/100000 population), Rouse (10.5/100000 population) and Silistra (12.4/100000 population). In 2013, these are highest in the regions of Varna (18.7/100000 population and Dobrich (18.0/100000 population). In 2014, this rate is highest in the regions of Varna (20.4/100000 population), Silistra (19.1/100000 population) and Razgrad (18.5/100000 population). In 2015, this rate is highest in the regions of Rouse (16.6/100000 population) and Varna (16.0/100000 population).

In 2013, the female breast cancer standardized mortality rates (world standard) are lowest in the regions of Razgrad (4.7/100000 population) and Shoumen (9.6/100000 population); in 2014 - in the regions of Shoumen (12.0/100000 population) and Dobrich (14.1/100000 population), and in 2015 - in the regions of Dobrich (11.7/100000 population) and Razgrad (12.0/100000 population).

The female breast cancer standardized mortality rate (world standard) in Bulgaria increases from 13.6/100000 population in 2010 up to 15.5/100000 population in 2011 and even up to 16.1/100000 population in 2014. Fortunately, there is a reduction down to 14.9/100000 population in 2017.

In comparison with the corresponding mean rates for Bulgaria, there are higher rates in the regions of Dobrich and Shoumen in 2011; in the regions of Varna and Rouse in 2013, 2014, and 2015; in the region of Silistra in 2014 and 2015 as well as in the region of Razgrad in 2014 and in the region of Dobrich in 2013.

Discussion

In the cancer registries from Finland, the Turin metropolitan area, Scotland and Sweden (all 2005), Hungary (2006) and Norway (2009), a total of 24576 invasive breast cancer cases from over 13 million women are identified (Williams *et al.*, 2018). Age-adjusted incidence rates range from 151.1/100000 population in Hungary to 234.7/100000 in Scotland. In a population-based study based on cancer registries from the Netherlands, Belgium, Ireland, England and Greater Poland, a total of 236015 patients aged ≥ 70 years with non-metastatic breast cancer are identified (Derks *et al.*, 2018).

The analysis of data from the Russian State Cancer Registry indicates that breast cancer incidence rates uniformly increase over two decades (1980-2013) from 33.0/100000 population to 47.0/100000 population while mortality rates decline from 17.6/100000 population to 15.7/100000 population in 2013 (Barchuk *et al.*, 2018). The temporal patterns of breast cancer incidence and mortality rates in Russia are in line with other countries in Europe.

Using a Maryland Cancer Registry dataset of incident breast cancer among Baltimore City female residents diagnosed from 2000 to 2010, spatial and epidemiological analyses are conducted through choropleth maps and spatial cluster identification (Torres *et al.*, 2018). There are 3466 breast cancer cases and this incidence is statistically significantly lower in downtown Baltimore than cervical cancer one.

Breast cancer is the most frequent type of cancer among females (26% of all sites) between 2005-2016 in Giresun Province, Turkey (Çebi *et al.*, 2018)

An index based on American Cancer Society-specific guidelines, including body mass index, physical activity, alcohol intake, tobacco use, daily time spent watching television, and certain dietary habit is created in order to assess associations between lifestyle variables and breast cancer incidence and mortality (Cifu & Arem, 2018). There are 7088 women with incident breast cancer and 462 deaths due to this disease. Women in the highest quintile of lifestyle index score have a 24% lower risk of breast cancer (hazard ratio of 0.76; 95% CI, between 0.70 and 0.82) and a 37% lower risk of all-cause mortality (hazard ratio of 0.63; 95% CI, between 0.53 and 0.76) than those in the lowest quintile.

The systematic review and meta-analysis analysis of several prospective studies (13 cohort, three nested case-control and two clinical trials) retrieved in *MEDLINE* and *EMBASE* databases through January 2018 indicates that unprocessed red meat consumption is associated with a 6% higher breast cancer risk (pooled relative risk of 1.06; 95% CI, between 0.99 and 1.14) and processed meat consumption is related to a 9% higher breast cancer risk (pooled relative risk of 1.09; 95% CI, between 1.03 and 1.16) (Farvid *et al.*, 2018).

References

1. Barchuk A, Bespalov A, Huhtala H, Chimed T, Laricheva I, Belyaev A, et al. Breast and cervical cancer incidence and mortality trends in Russia 1980-2013. Cancer Epidemiol. 2018;55:73-80.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
3. Cancer incidence in Bulgaria 2015. Sofia, National Oncological Hospital, 2017.
4. Çebi A, Akgün E, Öztürk T, Avci E. Cancer statistics in Giresun Province, Turkey: A 12-years retrospective review. Gulf J Oncolog. 2018;1(26):43-48.
5. Cifu G, Arem H. Adherence to lifestyle-related cancer prevention guidelines and breast cancer incidence and mortality. Ann Epidemiol. 2018;28(11):767-773
6. Derks MGM, Bastiaannet E, Kiderlen M, Hilling DE, Boelens PG, Walsh PM, et al.; EURECCA Breast Cancer Group. Variation in treatment and survival of older patients with non-metastatic breast cancer in five European countries: a population-based cohort study from the EURECCA Breast Cancer Group. Br J Cancer. 2018;119:121-129.
7. Farvid MS, Stern MC, Norat T, Sasazuki S, Vineis P, Weijenberg MP, et al. Consumption of red and processed meat and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Int J Cancer. 2018;143(11):2787-2799.
8. Williams LJ, Fletcher E, Douglas A, Anderson EDC, McCallum A, Simpson CR, et al. Retrospective cohort study of breast cancer incidence, health service use and outcomes in Europe: a study of feasibility. Eur J Public Health. 2018;28(2):327-332.

Address for correspondence:
Galina Yaneva, PhD
Department of Biology, Faculty of Pharmacy
Paraskev Stoyanov Medical University of Varna
Varna 9002, 84 Tsar Osvobodite Blvd
Bulgaria
E-mail: galina_yanevaa@abv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЕФЕКТ НА СУБМАКСИМАЛНАТА ТРЕНИРОВКА ВЪРХУ СТЕРОИДЕН КАПАЦИТЕТ НА ТЕСТИС ПРИ ПЛЪХОВЕ

Ивета Коева, Дора Терзиева, Никола Георгиев, София Васева, Теодора Гуделова, Катерина Георгиева
Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив;

EFFECTS OF SUBMAXIMAL TRAINING ON THE STEROIDOGENIC CAPACITY OF THE TESTES IN RATS

Yvetta Koeva, Dora Terzieva, Nikola Georgiev, Sofia Vaseva, Teodora Gudelova, Katerina Georgieva
Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv;

Abstract: The aim of the study was to assess the effect of submaximal training on the serum concentrations of testosterone (TS), luteinizing hormone (LH) and corticosterone as well as on the expression of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase 2 (11β-HSD 2) in Leydig cells of rats. Male Wistar rats were divided into two groups. One group was trained on a treadmill with submaximal loading for 8 wk and the other was sedentary. At the end of the trial trained rats had lower serum testosterone ($P<0.05$), twice lower LH levels ($P>0.05$) and suppressed expression of 11β-HSD 2 ($P<0.05$) than controls. Our data show that submaximal training decreases serum TS and one of the mechanisms of this effect corresponds with suppression of serum LH levels and Leydig cell capacity for glucocorticoid inactivation.

Key words: treadmill, 11β-hydroxysteroid dehydrogenase, testosterone, luteinizing hormone

Въведение:

Редица данни показват, че тренировката за издръжливост може да понижи серумните концентрации на тестостерона (ТС). При системно трениращи бегачи на дълги разстояния и маратонци се установява, че базалните нива на ТС са около долната граница на нормата, но са сигнификантно по-ниски с 55-70% в сравнение с тези на нетренирани контроли на същата възраст (MacKelvie et al., 2000; Hackney et al., 2008). На този етап причините за по-ниските нива на базалния ТС след пролонгирани тренировки не са добре изяснени и се свързват с промени в цялата регулаторна хипофизо-хипоталамо-гонадална ос, включително и с намален стероиден отговор на тестиса (Hackney et al., 2008). Наши предишни проучвания показаха, че 8 седмичната субмаксимална тренировка значимо понижава серумните концентрации на ТС и един от механизмите на този ефект е свързан с понижената активност на ключовия стероидогенен ензим 3β-хидроксистероид дехидрогеназа в Лайдиговите клетки (ЛК) при мъжки плъхове (Koeva et al., 2003; Terzieva et al., 2004).

Тренировката за издръжливост се явява стресов стимул по отношение на различни органи и системи и се съпътства с промени в нивата на глюкокортикоидните хормони като адаптационен отговор на организма. Глюкокортикоидите инхибират биосинтезата на ТС в ЛК (Monder et al., 1994) чрез рецептор-медиирана репресия на гените, кодиращи стероидогенните ензими в тях (Ge et al., 1997). Ензимът 11β-хидроксистероид дехидрогеназа (11β-HSD) катализира обратимото превръщане на физиологически активния

кортикостерон в биологически инертен метаболит в тестиса на плъха и модулира стероидогенезата в ЛК чрез контролиране на интрацелуларната концентрация на глюкокортикоидите. По този начин 11β-HSD протектира тези клетки от супресивния ефект на глюкокортикоидите (Gao et al., 1997; Monder et al., 1994). Липсват данни за ефекта на субмаксималната тренировка върху експресията на 11β-HSD в ЛК.

Цел:

Целта на настоящото изследване бе да се проучи ефекта на субмаксималната тренировка върху базалните серумни концентрации на ТС, лутеинизиращ хормон (ЛХ), кортикостерон и върху експресията на 11β-HSD тип 2 в Лайдиговите клетки на плъхове.

Материал и методи:

В експеримента бяха използвани мъжки Wistar плъхове (n=14), с начална телесна маса 150 – 180 g. Всички експериментални процедури бяха одобрени от БАБХ и Комисията по научна етика на МУ – Пловдив. След предварителен период на обучение на плъховете да бягат на тредмил (EXER-3R-Treadmill, Columbus Instruments, Columbus, USA), животните бяха разделени на 2 групи – тренирана и нетренирана (контрола). Тениращите плъхове бяха подложени на дозирано системно субмаксимално натоварване на тредмил (около 70-75% VO_{2max}), 40 min дневно, 5 дни седмично, за 8 седмици. В края на опита, 48 h след последното натоварване, всички плъхове бяха декапитирани и беше събран биологичен материал за изследвания. На анализатор SIRIO-microplate reader (SEAC, Italy) чрез ELISA бяха определени серумните концентрации на общия ТС (BTAR-E-8000,), кортикостерон (BTAR-E-8100) и ЛХ (CSB-E12654r). Съгласно производителя, нормалните стойности на серумния ТС при мъжки плъхове е 0.66 – 5.4 $ng.ml^{-1}$. На парафинови срезове от тестиси беше установена имунохистохимичната експресията на 11β-HSD тип 2 (AB 1296 - Anti - 11beta HSD Type II, Chemicon, Millipore) в ЛК на всяко опитно животно. Полуколичествения анализ на имунохистохимичните реакции беше осъществен с помощта на специализиран софтуер “DP-Soft” 3.2 (Olympus, Japan). Получените резултати бяха подложени на анализ с нечифтен *t*-test. Статистически значими се приемаха различията при $P < 0.05$. Всички данни са представени като mean±SEM.

Резултати и обсъждане: Получените резултати показаха, че системното субмаксимално натоварване за 8 седмици няма ефект върху базалните нива на кортикостерона и сигнификантно понижаваТС. Нивата на ЛХ на тренираните плъховете бяха двукратно по-ниски в сравнение с контролата, но различието не достигна статистическа значимост (Табл. 1).

Таблица 1. Серумни концентрации на кортикостерон, тестостерон и лутеинизиращ хормон и тегло на тестис на опитните групи в края на експеримента.

Групи	Кортикостерон ($ng{\cdot}ml^{-1}$)	Тестостерон ($ng{\cdot}ml^{-1}$)	Лутеинизиращ хормон ($IU.l^{-1}$)	Тестис (g)
Нетренирана (n=7)	33.55±12.68	2.49±0.29	9.96±2.62	1.53±0.04
Тренирана (n=7)	26.25±9.92	1.17±0.26	5.14±1.62	1.46±0.05
P	P>0.05	P<0.01	P>0.05	P>0.05

Тези резултати се потвърждават от предишни наши изследвания, демонстриращи, че системното субмаксимално натоварване потиска активността на стероидогенния ензим 3β-хидроксистероид дехидрогеназа в ЛК на плъхове, (Koeva et al., 2003), което кореспондира с установените по-ниски нива на ТС в същата група в сравнение с контролите (Terzieva et al., 2004), както и с редуцираните нива на хормона при системно трениращи бегачи на дълги разстояния (Hackney, 2008).

Микроскопският и статистическият анализ на имунохистохимичната реакция за 11β-HSD тип 2 в ЛК на плъховете, подложени на системно субмаксимално натоварване разкри подчертано понижен интензитет ($P<0.05$) в сравнение с тази на контролните животни (Фиг. 1).

При човека и плъха са идентифицирани две изоформи на ензима 11β-HSD - тип 1 и тип 2 (Gao et al., 1997). Редица изследвания демонстрират, че изоформата 11β-HSD тип 2 има преди всичко оксидативна активност, която води до глюкокортикостероидна инактивация (Gao et al., 1997; Ge et al., 2005). Данните от други наши проучвания недвусмислено идентифицират 11β-HSD тип 2 и като важен маркер за стероидогенния капацитет на тестиса (Koeva et al., 2007; Koeva et al., 2009). От друга страна продукцията на ТС в тестиса е под стриктния контрол на ЛХ. Резултатите на Wang и сътр. (2009) демонстрират, че ЛХ не само стимулира продукцията на ТС, но повишава експресията и ензимната активност на 11β-HSD тип 2 в ЛК *in vitro* и по този начин повишава техния капацитет за оксидативна инактивация на глюкокортикоидите.

Резултатите от настоящето проучване потвърдиха работната ни хипотеза, че тренировката за издръжливост като пролонгиран стресов стимул променя експресията на 11β-HSD тип 2 в тестиса на плъхове, което кореспондира с изменения в серумния ТС и ЛХ. Подобни промени в тестиса са установени и при имобилизационен стрес на плъхове (Lin et al., 2014). Настоящите резултати съответстват на данни от предишни наши изследвания, демонстриращи супресивния ефект на субмаксималното физическо натоварване върху стероидогенната активност в тестиса на плъхове и са в подкрепа на хипотезата за вероятната роля на оксиредуктазния ензим 11β HSD2 в регулацията на токсичния ефект на глюкокортикоидите върху ЛК.

Обединени, те разкриват, че субмаксималната тренировка понижава умерено серумните концентрации на ТС около долната граница на нормата и вероятните механизми на този ефект са свързани, както с понижаване на нивата на ЛХ, така и с намаляване на стероидогенния капацитет на тестиса, свързан с потисната активност на ключов стероидогенен ензим и намален капацитет за глюкокортикоидна инактивация на ЛК.

A B

Фигура 1. Имунореактивност на 11β-HSD тип 2 в ЛК. А. Контроли В. Тренирана група.

Това изследване е финансирано от Медицински университет- Пловдив (Н.О. 35/2012).

References:

1. Gao H. B., Ge R. S., Lakshmi A., Marandici A., Hardy M. P. Hormonal regulation of oxidative and reductive activities of 11ß–hydroxysteroid dehydrogenase in rat Leydig cells. Endocrinology, 1997, 138, 156-61.

2. Ge R. S., Dong Q., Sottas C. M., Chen H., Zirkin B. R., Hardy M. P. Gene expression in rat Leydig cells during development from the progenitor to adult stage: a cluster analysis. Biol Reprod. 2005,72,1405-15.

3. Ge R. S., Hardy D. O., Catterall J. E., Hardy M. P. Developmental changes in glucocorticoid receptor and 11ß–hydroxysteroid dehydrogenase oxidative and reductive activities in rat Leydig cells. Endocrinology. 1997,138,5089-95.

4. Hackney A. C. Effects of endurance exercise on the reproductive system of men: the "exercise-hypogonadal male condition". J Endocrinol Invest, 2008, 31, 932-8.

5. Koeva Y., M. Bakalska, N. Atanassova, K. Georgieva, M. Davidoff. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in the newly formed Leydig cells after ethane dimethanesulphonate treatment of adult rats. Folia Histochem Cytobiol, 2007, 45, 381-6.

6. Koeva Y., M. Bakalska, N. Atanassova, K. Georgieva, M. Davidoff. Age-related changes in the expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in rat Leydig cells. Folia Histochem Cytobiol. 2009,47, 281-7.

7. Koeva Y., K. Georgieva, P. Atanassova, S. Delchev Effects of submaximal training and anabolic androgenic steroids administration on steroidogenic enzyme activity in rat Leydig cells. Folia Medica 2003, XLV, 37-40

8. MacKelvie K. J., J. E. Taunton, H. A. McKay, K. M. Khan. Bone mineral density and serum testosterone in chronically trained, high mileage 40-55 year old male runners. Br J Sports Med 2000, 34, 273-78.

9. Monder C., Y. Miroff, A. Marandici, M. P. Hardy. 11ß–dehydrogenase alleviates glucocorticoid-mediated inhibition of steroidogenesis in rat Leydig cells. Endocrinology 1994, 134, 1199-204.

10. Lin H., K. M. Yuan , H. Y. Zhou et al. Time-course changes of steroidogenic gene expression and steroidogenesis of rat Leydig cells after acute immobilization stress. Int J Mol Sci 2014, 15, 21028-44.

11. Terzieva D., K. Georgieva, P. Pavlov. Changes in serum testosterone levels after nandrolone decanoate treatment and submaximal training in male rats. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G., 2004, 3, 156-59.

12. Wang Q., P. Zhang, H. B. Gao. Luteinizing hormone induces expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in rat Leydig cells. Reprod Biol Endocrinol 2009, 4, 39.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

АНАТОМИЯ НА ПЕТНАТА ОБЛАСТ И НЕЙНОТО ЗНАЧЕНИЕ ЗА ОПЕРАТИВНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА ФРАКТУРИТЕ НА КАЛКАНЕУСА

Стоян Иванов
Клиника по Ортопедия и Травматология
МБАЛ "Св.Анна" Варна, Медицински Университет Варна

ANATOMY OF HEEL REGION AND ITS RELEVANCE TO OPERATIVE FRACTURE TREATMENT OF CALCANEUS

Stoyan Ivanov
Department of Orthopaedic and Traumatology,
|St. Anna Hospital, Medical University Varna, Bulgaria

ABSTRACT:

Fractures of os calcis are one of the most controversial objects in traumatology. For classifying calcaneal fractures there are more than 49 classification schemes that can be used, we can apply a lot of different systems for evaluation of functional results. Additionally, there are a lot of different operative management options. All this versatility emphasises the importance of the bony anatomy which is crucial for understanding the fracture mechanism and for preparing a precise preoperative plan. Subtalar arthritis or stiffness, heel widening, peroneal impingement, heel pad pain, fracture blisters or anterior impingement due to loss of calcaneus height can be a problem when a surgeon deals with these complex fractures. In order to address these complications, we should have in mind the morphology of the bone in details. Most controversies related to poor outcomes in the last years came about due to a poor understanding of soft tissue elements of the fracture. Patient with a fracture of the calcaneus may present with pain, oedema, ecchymosis, blisters and heel deformity. Today, the importance of soft tissue injury as an important determinant of surgical timing and eventual outcomes has been realized, significant complications occur after poorly planned surgery.

Key words: anatomy, calcaneal fractures, utilized approaches, fracture blisters

Essential for the successful treatment of calcaneal fractures is the true knowledge of bony anatomy and its relationships with surrounding structures. Calcaneal fractures are the most common tarsal bone fracture. These are complex injuries often associated with fractures of the spine, thorax or extremities.

The bone itself has specific anatomy which is very difficult to restore after injury. In most cases these fractures are results of high energy trauma – fall from a high or due to traffic accident. Not a few methods of treatment were unsuccessful due to complications after lack of knowledge regarding hindfoot anatomical region.

Calcaneus is the largest tarsal bone and forms the back of the longitudinal arch of the foot. Its front supports the talus and serves to transmit the gravity of the body from the tibia to the Earth's surface. In the opposite direction, the bone resists compressive forces from plantar muscles, ligaments and aponeurosis. Os calcis consists of dense spongy bone covered with a thin cortical bone, with the exception of the tuber calcanei, which has a thickened cortex.
The bone is irregular in shape, with thin soft tissue envelope, it has four articulating surfaces that provide contact with the surrounding tarsal bones (Patel, 2014).
The upper surface of the bone consists of front, middle and rear facets. These facets have different dimensions and different inclination angle, allowing optimal weight transmission to the talus articular surface. The posterior articular facet is the largest and most clinically important. The front surface of the calcaneus is completely articular, saddle-shaped and provides contact with the joint surface of the cuboid bone.

The back surface of the calcaneus has the shape of a triangle pointing downwards. The top third is smooth covered by the bursa, which separates it from the Achilles tendon, which is inserted into the uneven surface of the lower two thirds. The lower third is the point of crossing the plantar fascia with the Achilles tendon.

The medial surface of the calcaneus is underlined by the projection of sustentaculum tali 1,5-2 sm from the tip of medial malleolus, forming the medial floor of the tarsal canal. Sustanculum tali is the strongest structure of the medial wall, it supports the neck of the talus. This bone protrusion is eccentrically loaded with compressive forces transmitted to the lower limb by the talus. On the lower surface there is a groove for the tendon of flexor hallucis longus. Sustanculum tali also serve as an area for insertion of tibiocalcaneal ligament part of the deltoid ligament and partly for the calcaneonavicular ligament.

On the medial border of the calcaneus between the flexor tendons is situated the neurovascular bundle (a. et. v. tibialis posterior et n. tibialis). The neurovascular bundle may be injured during trauma or during surgery by the reduction of sustentacular fragment which is a key element in the surgical management of calcaneal fractures.

The lateral surface of the calcaneus continues with the surface of the anterior calcaneal protuberance bearing the front articular facet that form the calcaneocuboid joint (Gomaa, 2014). Approximately 2 cm distal to the lateral malleolus is the most protruding part of the lateral surface - the peronal tubercule. This bone augmentation serves as an insertion of the lower peroneal retinaculum that divides the envelope of the peroneal tendons into two parts. The tendon of the peroneus longus goes back and under the tendon of peroneus brevis. Just above and behind the tubercule is located the calcaneo-fibular ligament. Posterior to the peroneal tendons is located the sural nerve. It passes 1-1,5 centimeter posterior to the lateral malleolus and it then divides at the level of the tuberosity of the fifth metatarsal into its two terminal branches – lateral and medial.

The importance of the anatomy of the calcaneal region in regard to surgical treatment is best demonstrated when fracture blisters occurs. One of the most serious concerns regarding calcaneal fractures are fractures blisters which compromise the skin. These blisters complicate surgical incisions and increase the risk of infection. That is the reason why knowledge of anatomy is vital for successful outcome. Postoperative infections in incisions near or within the fracture blister itself represent the greatest long term risk in terms of morbidity with fracture blisters. Fig.1 Fracture blisters

Fracture blisters and the associated swelling impacts both the circulation to the skin and can play a prominent role in producing the blister cavity itself within the skin. The resultant skin compromise from a structural and circulatory standpoint can result in an increased susceptibility to wound infection and dehiscence even before a surgical incision is made.

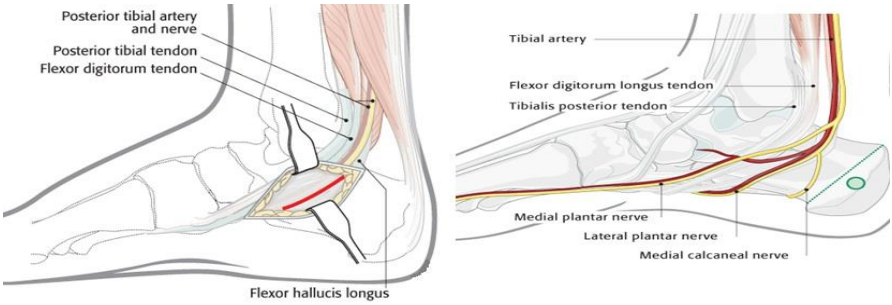
Fig.2 Treatment of fracture blisters

The clinical picture of marked swelling, edema, and elevated interstitial pressures of fracture blisters is not unlike acute compartment syndrome. In addition, using a cast immobilization leads to increased external pressure (Court-Brown, 2009).

The treatment of heel fractures requires restoration of the specific morphology of the bone and detailed knowledge of topographic anatomy in regard to the choice of maximum safe surgical approach.

On the medial surface of the bone, first McReynolds (McReynolds, 1982) utilized surgical approach in 1958 to perform open reduction and fixation of calcaneal fractures. The incision is made three to four fingers below the medial malleolus. With careful dissection the neurovascular bundle is mobilized superiorly and inferiorly.

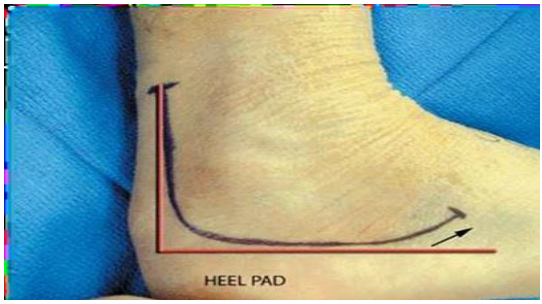
Fig.3 Anatomy on the medial side



In the literature the most extensive experience with medial approach has been reported by Burdeaux (Burdeaux, 1983). Most authors define the sustentaculi tali fragment as a "key fragment" for fracture reduction. Romash in his series of patients also began with medial incision and added a lateral approach if fracture reduction is not achieved. Utilizing medial approach demands carefully dissection and proper anatomy orientation. Usually the incision is made vertically 2-3 centimetres distal to the posterior edge of the heel, beginning at the edge of the plantar and dorsal skin. The surgeon should keep in mind the medial calcaneal sensory nerve branch; it is located immediately below the flexor retinaculum. The major neurovascular bundle is situated within the soft tissue anterior to the incision and is protected with retractor. The medial approach is characterized with limited visualization and there is no place for bulky implants.

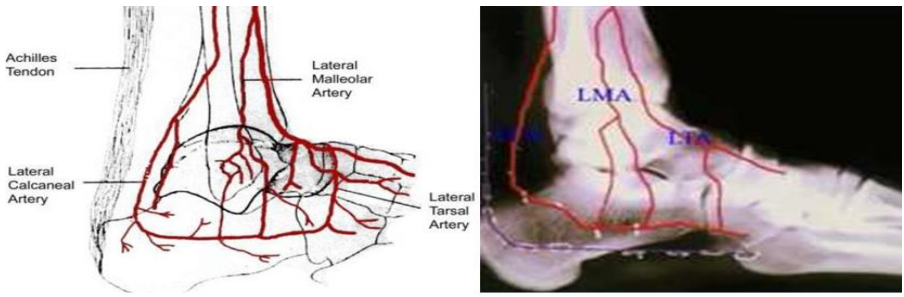
On the lateral surface of the bone the structures that are prone to risks are: the sural nerve and the peroneal tendons. The lateral approach was first described by Ivan Palmer in 1948 (Palmer, 1948). Many authors modified the lateral approach. It is most likely used and preferred incision for dealing with calcaneus fractures by most authors due to the lack of risky structures. The standard lateral extensile approach is popularized by Benirsche and Sangorzan.

Fig.4 Extended lateral approach



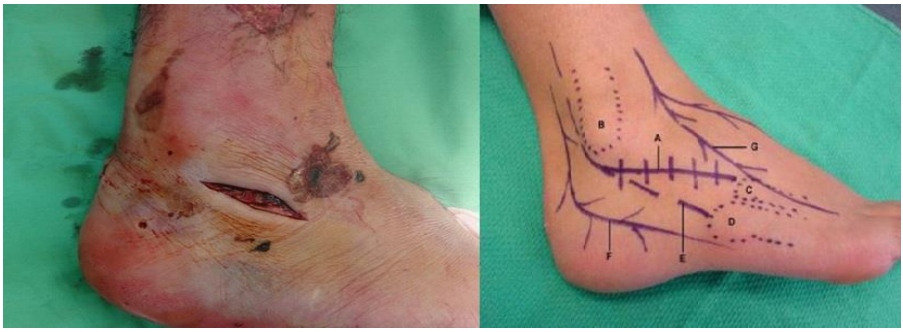
This approach leads to elevation of full thickness flap and in order to avoid wound complications one should preserve the vascular supply of the flap (Femino, 2010). The lateral calcaneal artery, which is a branch of a.peronea appeared to be responsible for majority of the blood supply to the corner of the flap and, because of its proximity to the vertical portion of the typical incision, it appeared most likely to be injured from inaccurate placement of the incision. Incision must be posterior and inferior at junction of dorsal and plantar skin (Letrounel, 1993).

Fig.5 Vascular supply of lateral flap



In order to avoid wound complications associated with lateral extensile approach, some authors prefer to use minimally invasive sinus tarsi approach on the lateral side. Again care should be taken to avoid injury to peroneal tendons and the sural nerve.

Fig.6 Sinus tarsi approach



A lot of different implants can be used on the lateral side for fixing calcaneal fracture, but after all there are little to no underlying muscles to fall back on. If the skin on the lateral side is compromised there is enormous risk for infection. So the surgeon should again perform careful dissection.

Surgical treatment of calcaneal fractures is associated with complications about skin incisions: dehiscence of the wound, seroma/hematoma, and infection. In big series some authors Berschke et Kramer, Howard et al., Soohoo et al., Buckley reported for wound complications occurring in up to 25% of surgically treated calcaneal fractures. This emphasize the importance and specifity of the anatomy of calcaneal region. Risk factors for poor results are: smoking, diabetes, vascular disease, severe soft tissue trauma, non-compliance. In every patient with fracture of the calcaneus the surgeon should pay attention to the soft tissue envelope.

CONCLUSION:

Concerns remain however regarding the best approach for reducing and maintaining reduction of these complex fractures, while minimizing the risk of surgical complications. The potential for serious wound complications is a major concern, particularly breakdown of the lateral calcaneal skin flap with the extensile lateral approach. Various approaches have been developed to try and balance the need for direct reduction of the articular surface while minimizing the potential for wound complications. Minimal soft tissue dissection combined with true knowledge of the complex anatomy of the calcaneus is essential for a good functional outcome.

References:

1. Patel NB, Bhavsar NM, Lil NA. Percutaneous fixation of Calcaneum fractures. GCSMC J Med Sci. 2014 Jan-Jun;3(1):31-34
2. Gomaa MA, Naggar AE, Anbar AS. A new minimally invasive technique for the treatment of intraarticular fractures of the calcaneus preliminary results. Egyptian Orthopedic Journal 2014; 49:225–230
3. Court-Brown CM, Schmidt M, Schutte BG. Factors affecting infection after calcaneal fracture fixation Injury. Int. J. Care Injured. 2009; 40:1313–1315
4. McReynolds I. The case for operative treatment of fractures of the os calcis. Controversies in orthopedic surgery. Philadelphia, WB Saunders 1982 pp. 232-254
5. Burdeaux B. Reduction of calcaneal fractures by the McReynolds medial approach technique and its experimental basis Clin Orhtop Res 1983; 177:87-103
6. Palmer I. The mechanism and treatment of fractures of the calcaneus. JBJ; 30(A):2-8
7. Femino JE, Vaseenon T, Levin DA, Yian EH; Modification of the Sinus Tarsi Approach for Open Reduction and Plate Fixation of Intraarticular Calcaneus Fractures: The limits of proximal extension based upon the Vascular Anatomy of the Lateral Calcaneal Artery; The Iowa Orthopaedic Journal; 2010; 30: 161-167
8. Letrounel E. Open treatment of acute calcaneal fractures. Clin Orthop Relat Res 1993; 290:60-67

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ НА УВРЕДЕНИТЕ ДЕТСКИ ЗЪБИ С КОРОНИ

Десислава Димитрова
Катедра Детска дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Медицински университет - Варна

RESTORATION OF THE DAMAGED CHILDREN`S TEETH WITH CROWNS

Desislava Dimitrova
Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dental Medicine, Medical University - Varna

Abstract:
Strongly destroyed deciduous teeth violate normal chewing and speech function, aesthetics, and may cause psycho-emotional changes. This force searching for different approaches to both for conservative and prosthetic restoration. The purpose of this review is to analyse and present the modern methods and indications for the use of different types of crowns in childhood. To do this, keyword searches have been conducted in electronic databases. The findings point out to wide range of materials and methods for childhood crown prosthetic treatment. The most commonly used fixed constructions are preformed metal crowns, blend and open metal crowns, polycarbonate and zirconium crowns. The application of the methods of prosthetic dentistry for recovering of the teeth ensures the proper performance of the chewing and speech function, has a high prophylactic value in terms of secondary caries and improves the aesthetic parameters of the dentition.
Keywords: crowns, prosthetic treatment, fixed prosthetic treatment, childhood

Въведение:

Силно увредените твърди зъбни тъкани, вследствие на кариеса и неговите усложнения, нарушават нормалната дъвкателна и говорна функция, външния вид и оказват влияние върху процесите на растеж и развитие на челюстните кости в детска възраст. Отклоненията в звуковата артикулация и естетиката на съзъбието могат да са причина за възникване на психоемоционални промени и смущения в социалното развитие на децата.

Коронковото протезиране се препоръчва (Tote, 2015, Vulicevic, 2017, Dimova, 2004) в случаи на мултиповърхностни кариозни лезии, апроксимален кариес, висок кариес риск, дефекти в развитието на зъбните структури, след пулпотомия или пулпектомия, фрактурирани зъби, преоцветени зъби, ерозии, необходимост от крепител за местопазител, превантивни възстановявания и тежък бруксизъм. Предназначението на короните е да се съхранят съществуващите подлежащите структури, да се запази дъвкателната функция на съответния зъб, да се предпази дентино-пулпния комплекс от замърсяване от околната орална среда, да се промотират оздравителните пулпни процеси и да се съхрани виталитета в случай на възпаление (O`Connell, 2016).

През последните години, поради развитието на технологиите и производствените процеси, коронковото протезиране в детска възраст претърпява значителен напредък по отношение на дизайн, метод на приложение и използвани материали и цименти (Elqadir,

1993). Налице е необходимост от популяризиране на показанията и съвременните методи за неснемаемо коронково протезиране в детска възраст.

Целта на настоящият литературен обзор е да се разгледат и анализират съвременните методи и показания за приложението на различните видове коронкови протезирания в детска възраст.

Материал и методи:

Проведено е електронно търсене в следните бази данни: PubMed, Google, Lilac (от декември 2017 до октомври 2018) според ключови думи: „корони", „протетично лечение", "неснемаемо протезиране ", „детска възраст". Данните са анализирани и обобщени.

Резултати и обсъждане:

Метални корони в детска възраст:

Преформираните металните корони (ПМК) са едни от първите корони използвани в денталната медицина за възстановяването на детските зъби (Dimitrov, 2017, Seale, 2002). Представляват екстракоронарни ресторации, които са предварително изрязани, контурирани и оформени и обикновено не изискват допълнителни корекции от оператора. Те се адаптират и циментират към съответния зъб (Korchagina, 2008, Van der Zee, 2010)

Поставянето им изисква отстраняване на кариеса, пулпно-лечение (ако е необходимо) и предварителна препарация (Innes, 2010, Orhan, 2008). След отчитане на медио-дисталния размер на протезирания или срещуположния зъб с помощта на шублер или пародонтална сонда се избира подходящ размер ПМК (Sjjanshetty, 2013). При проба, короната захваща здраво зъба, а маргиналните й ръбовете се разполагат на 1 мм под гингивалния ръб (Zagdwon, 2003).

Според литературните данни (Schrinks 2003) децата трудно възприемат конвенционалните методи на лечение, включващи почистване на кариеса и поставянето на обтурация. Това налага търсене на биологично ориентирани подходи, включващи никакво или частично премахване на кариозната лезия.

Поставянето на ПМК на кариозни временни молари без никаква предварителна препарация е метод популяризиран от Norna Hall през 1980 г., известен като "техника на Hall" (Innes, 2009). Показанията за приложение има при ранна или средно напреднала активна лезия, засягаща апроксималната стена на зъба. От особено значение е точната пулпна диагноза – наличието на клинични или радиографски симптоми или признаци на необратим пулпит е контраиндикация за Hall техника, поради риск от утежняване степента на възпаление и развитие на дентален абсцес (Innes, 2007).

У нас въпросите за приложението на ПМК по техниката на Hall разглежда Димитров (Dimitrov, 2018). Авторът установява този метод на лечение като сигурен и успешен при лечението на кариозния процес на временни молари. В периода на проследяване се отчитат високи резултати по отношение на съхраняване на подлежащите зъбни структури, профилактиката на вторичния кариес и възстановяване на дъвкателната ефективност.

След 2-годишно изследване на Santamaria et al. (Santamaria, 2015,) се установява, че ПМК по Hall показват по-благоприятни резултати по отношение на пулпното състояние и издръжливост на ресторацията сравнение с дефинитивните обтурации.

Според редица автори (Vulevic, 2017, O`Connell, 2016, Garg, 2016, Shuman, 2016) ПМК са изключително механично издръжливи. Prabhakar et al. (Prabhakar, 2005) оценяват in vitro възможността на металните корони да противостоят на оказаните компресионни, усукващи и теглещи сили. Резултатите показват, че дори силно разрушени зъби, възстановени с ПМК са способни да устоят на деформацията при максимална дъвкателна мускулна сила.

Поради високите си профилактични качества, ПМК се препоръчват за приложение при деца с висок кариес риск и при такива с нарушения в нормалното изграждане на зъбните структури като моларно-инцизивна емайлова хипоминерализация (MIH), dentinogenesis imperfecta (DI) и amelogenesis imperfecta(AI) (Fayle, 2003, Subramaniam, 2017).

При деца, засегнати от Amelogenesis и Dentinogenesis Imperfecta лечението е от особено значение не само от функционална, но и от психо-емоционална гледна точка (Ivanova, 2010, Memarpour, 2016). Оптимален вариант за възстановяване на свърхчувствителните и разрушаващи се зъби е протезиране с ПМК в дисталните участъци, а във видимата част от съзъбието с композитни или керамични корони (Carlos, 2007, Crawford, 2007).

Съставът на първите ПМК е от никел-хром сплав, която е доказан алерген за 10% от общото население (Randal, 2002). Тя може да причини орални клинични симптоми като чувство за парене, гингивална хиперплазия, лабиална дескваматоза, ангуларен хейлит, еритема мултиформе, метален вкус, стоматит, подуване на езика и други (Dimova, 2006, Noble, 2008). Доказателство за това е изследването на Feasby et al. (Feasby, 1988), което включва деца с поставени такъв тип ПМК. За да се елиминира вредния ефект на никела, неговото процентно съотношение в сплавите за изработване на днешните корони е редуцирано и отговаря на приблизителното съдържание на сплавите за ортодонски дъги (9-12%) (Sfondrini, 2011). Въпреки това, съществуват твърдения (Akiyama, 1992, Hammano, 1992), според които различни механични, термични и химични дразнения могат да доведат до излъчване на компоненти от сплавите за ПМК. Обект на интерес представлява изследването на Kodaira et al. (Kodaira, 2013), чиято цел е да установи промяната в системните нива на желязо, хром и никел след приложение на ПМК в детско съзъбие. За получаване на данни авторите използват анализ на минералите в косата на протезирани и непротезирани пациенти. Резултатите показват статистически значима разлика в нивата на хром между двете групи изследвани обекти, но стойностите са в границите на нормалните. Въпреки, че не е отчетена разлика между групите относно нивата на никел и желязо, средните им стойности са завишени сравнение с тези на контролната група. Това предполага, че ефекта на излъчените елементи е малък, но трябва да се има предвид броя и продължителността на приложените ПМК. Обект на интерес е изследването на Keinan et al. (Keinan, 2010), чиято цел да се установи нивото на абсорбция на метални йони от кореновата повърхност. Резултатите показват 5-6 пъти по-високи стойности на отложени йони (Ni, Cr, Fe) в цимента на детските зъби, протезирани с метални корони, сравнение с интактните такива.

Основен проблем при ПМК е намалената естетика. Много автори (Croll, 1992, Roberts, 2005, Tran, 2003) посочват металния сребрист цвят като неприемлив за децата, техните родители и лекарите по дентална медицина, особено при използването им във видимата част от съзъбието. Техният вид може да повлияе негативно върху самочувствието на децата и тяхното нормално психо-социално развитие (Damon, 1988, Holan, 2002). Според Peretz и Ram (Peretz, 2002) 48% от родителите предпочитат възстановяването да е с цвят, наподобяващ естествени зъби. Всичко това налага създаването на по-естетични алтернативи на неснемаемото коронково протезирането в детска възраст.

Бленд преформирани метални корони:

Нарастващото търсене на по-естествено изглеждащи възстановявания при детските зъби налага създаването през 1990 г. на облицовани с естетично покритие преформирани метални корони (бленд метални корони - БПМК) (Yang, 2016). Развитието на технологиите и денталните материали позволява създаването на връзка между металите и покритията от композит, пластмаса и керамика (Hosoya, 2002). БПМК комбинират силата и издръжливостта на конвенционалните ПМК със задоволителния цвят на естетичните материали. Показани са за всички групи зъби (Duggal, 1995).

Според O`Connell (O`Connell, 2016) и Shuman (Shuman, 2016) допълнителна редукция на твърдите зъбни тъкани е необходима за осигуряване дебелината на конструкцията от 1,5 mm, с цел противодействие на механичните и оклузални натоварвания. Авторите предлагат субгингивална препарация с околовръстен маргинален дизайн – 1 mm под гингивалния ръб.

Съществуват ограничения при приложението на БПМК (2, 4). Коригирането на маргиналните граници на короната увеличава риска от фрактуриране или загуба на естетичния материал поради създаване на сили на напрежение. Риск от фрактура на покриващите материали съществува и при увеличено оклузално натоварване, поради по-слабите механични качества, сравнение с металите (Champagne, 2007, Kratunova, 2015). При оценка на клиничното представяне през първата година се установява успеваемост от 81%, а през третата година - едва 51% (O`Connell, 2014). Причина за промяната е загубата на естетичното покритие. В заключение БМПК се приемат за естетически приемлив и ефективен и метод за възстановяване на разрушени детски зъби с евентуален риск от загуба на покритието при продължително приложение.

Отворени преформирани метални корони:

Отворените преформирани метални корони (ОПМК) представляват естетически по-приемлива алтернатива на стандартните ПМК (Shuman, 2016). Считат се за най-издръжливо и надеждно възстановяване на силно увредени предни детски зъби, които имат нужда от пълно покритие и приемлив външен вид (Garg, 2016).

След окончателното поставяне на ПМК, оператора премахва част от металната конструкция и цимента към нея, съответстващи на видимата част на зъба като запазва маргиналните ръбове. Откритите зъбни повърхности се обработват киселинно и върху тях с помощта на композитен материал се моделира подходящо изглеждаща вестибуларна повърхност (Yang, 2016). Според Jeong (Jeong, 2013) резултатите от клиничното приложение на ОПМК са изключително високи по отношение на функция и естетика, но тази техника изисква допълнително време и добър контрол на хеморагията и слюнката.

По литературните данни (Hosoya, 2002) ГЙЦ се приема за най-подходящ за фиксиране на всички видове метални преформирани корони. Осъществява еднакво добра адхезия към дентина и метала, има приемлив вискозитет, отлично време за манипулация и втърдяване и благоприятно влияние върху реминерализационните процеси, особено при използване на Hall техника.

Поликарбонатни корони:

Поликарбонатните фабрични корони (ПФК) са представени за пръв път от Miller (Miller, 1973) през 1973 г. като високо естетични и евтини възстановявания за предни зъби, но със слаба устойчивост спрямо абразивни сили. През 1990 г. новите технологии подобряват техните качества, правейки ги по-тънки, гъвкави и издръжливи (Orhan 2008).

Индикации за приложение на ПФК има при фронтални зъби с обширни кариозни лезии, с наличие на фрактури, преоцветявания или малоформации, при биберонен кариес или след ендодонтско лечение. Поставяне на ПФК не се препоръчва в случай на бруксизъм, дълбока захапка и зъбно струпване (Garg, 2016).

ПФК се адаптират бързо към препарирания зъб, поради лесното им коригиране с помощта на клещи, а резултатите от приложението им са изключително високи по отношение на естетиката и профилактиката на говорните нарушения (Elqadir, 2013).

Корони от керамика на основата на циркониев диоксид:

Керамиката на основата на циркониев диоксид представлява високоякостен, биосъвместим, хипоалергенен материал, с издръжливост на естествен емайл (Bhola, 2016). Използването му за изработване на дентални корони за пръв път е представено от Suttor et al. (Suttor, 2001) през 2001 г. Изработените конструкции са с високи механични качества, естествена транслуцентност и намират приложение при постоянно и временно съзъбие (Waggoner, 2016). Според O`Connell (O`Connell, 2016) през 2007 г. са изработени първите фабрични корони на основата на циркониев диоксид (ЦК) за деца.

Поради високата си твърдост короните, изработени от керамика, на основата на циркониев диоксид не могат да бъдат приспособявани и/ или модифицирани. Това налага специфична препарация и използване на специални помощни средства като „try-in mock-up“ корони за проверка на размера и на оклузията (Prabhakar, 2005). Лекуваните зъби се изпиляват циркумферентно, в обем от 1,5 mm, и оклузално (респ. инцизално) - 1,5-2 mm,

следвайки естествените контури на зъба. Букалната и лингвалната стена се изпиляват леко заоблени апроксимално, а маргиналната препарационна граница се разполага 1-2 mm субгингивално (Bhola, 2016).

Поради високата си твърдост ЦК трябва да лягат пасивно, без триене и напрежение (O`Connell, 2016). Допълнителен натиск може да доведе до фрактура. При необходимост могат бъдат нанесени минимални корекции в областта на маргиналния край с помощта на диамантен пилител и непрекъснато водно охлаждане. Според Bhola (Bhola, 2016) интерпроксималното и оклузалното изпиляване на короните не се препоръчва, тъй като премахването на глазурата в този зони значително намалява устойчивостта на керамиката.

За трайно фиксиране на ЦК се препоръчват модифицирани с пластмаса ГЙЦ, композитни и калциево-алуминиеви цименти (Waggoner, 2016). Изискването за използването на тези циментиращи системи е да се осъществи контрол на слюнката и хеморагията (Cohn, 2016).

Индикации за приложение на ЦК има при силно разрушени и/или кариозни детски зъби, при преоцветявания, малоформации на зъбните структури, кариес на ранното детство и след ендодонтско лечение. Приложението им е ограничено при наличие на струпване на зъбите (Shuman, 2016).

Според Cazaux et al. (Cazaux, 2017) възстановяването на детските зъби с ЦК е отлична алтернатива на конвенционалните средства за лечение. Методът се приема за сигурен, ефективен с изключително високи резултати по отношение на функция, естетика и профилактика (Hauberer, 2012). Доказателство в това отношение е клиничното изследване на Shahawy (Shahawy, 2016), при което се установява общ успех на използваните ЦК за период от 1 г. от 95,3%, а за период от 2 г. – 80,2%.

За проучване способността на различните керамики да изтриват естествени зъби, Choi et al. (Choi, 2016) провеждат in vitro изследване за оценка възможността на различните материали, използвани за коронково протезиране, да абразират детските зъби. Обект на проучване са керамика на основата на циркониев диоксид, литиево-дисиликатна стъклокерамика, алуминиево-силикатна стъклокерамика и метална сплав за ПМК. Резултатите показват, че временните зъби се изтриват най-лесно от литиево-дисиликатна и алуминиево-силикатна керамика. Най-ниски стойности са отчетени при стоманените сплави. Открива се ниска степен на абразивност на керамика на основата на циркониев диоксид, която не се различава статистически от тази на сплавите. При изследването на Walia et al. (Walia, 2014) не се наблюдава загуба на твърди зъбни тъкани от антагонистите при деца, протезирани с ЦК за период от шест месеца. В контраст на данните дотук са резултатите получени след in vivo изследване с електронно сканиращ микроскоп на зъби контактуващи с различни видове цели корони (Aly, 2016). Микроморфологичното проучване установява най-агресивно износване, с пълна загуба на емайлови структури при приложение на корони изработени от материал на основата на циркониевия диоксид.

Група съвременни автори (Shobber, 2017, Townsend, 2014, Vinson, 2016) провеждат изследвания във връзка с механичните качества и способността на различните видове естетични корони да устояват на фрактурни сили. Резултатите показват най-висока устойчивост на ЦК. Те понасят натоварване от 937.36 ± 131.68 N, което е много по-високо от установените референтни стойности на оклузално натоварване при детските зъби.

Детските керамични корони на основата на циркониев диоксид се приемат за успешен и ефективен метод на възстановяване функцията и естетиката на детското съзъбие. Те са хипоалергенни, изключително издръжливи и намират одобрението на децата, техните родители и лекарите по дентална медицина (Shuman, 2016).

Приложение на керамични и металокремични корони и фасети при постоянно детско съзъбие

Нарушенията във външния вид на зъбите, може да окаже негативно влияние върху психологическото и социалното развитие на детето (Belcheva, 2001, Arnautska, 2015). Причина за отклонения в естетиката могат да бъдат оцветявания, нарушения във формата,

ендодотско лечение, флуороза и други изменения, резултат от различни системни и генетични заболявания (Wei, 1989). Предимство в такива случаи е приложението на керамични фасети - те са фини, високо естетични (възможност за пресъздаване на индивидуален цвят), имат сравнително добра издръжливост и изискват минимално отнемане от твърдите зъбни тъкани (Johnson, 1982).

Високи качества по отношение на естетиката, притежават и металокерамичните корони (МКК). С напредване на възрастта се повишават изискванията на пациентите по отношение не само на функцията, но и на външния вид. С оглед постигане на високи резултати в тези направления Bural et al. (Bural, 2012) предлагат лечение на постоянни детски зъби с коронкови конструкции от металокерамика, фиксирани с поликарбоксилатен цимент. Ограничение в приложението на този вид протезиране е необходимостта от допълнително изпиляване, с цел осигуряване на минимално необходимото място за нанасяне на порцелана върху металното кепе и издръжливост на конструкцията. Рискът от ятрогенно увреждане на все още широката и високо разположената пулпна камера е висок.

Обсъждане:

Според литературния обзор протетичното лечение на силно разрушените детски зъби с коронкови конструкции се характеризира с висока профилактична стойност по отношение на вторичния кариес, с възстановяването на оклузо-артикулационното равновесие и хармонията в усмивката на малките пациенти. Разгледани са въпроси, свързани с психо-емоционалното, социалното и физическото развитие на децата.

В българските източници се обсъжда проблематиката на лечението на детските зъби с преформирани метални корони по Hall техниката, които въпреки доказаните си клинични предимства, не удовлетворяват естетическия медико-биологичен показател. Това ограничава тяхното приложение във фронталните сектори на съзъбието.

Не установихме научни данни относно възможностите на CAD/CAM технологиите при планирането и изработването на коронки във фронталния и страничния сектор на временното съзъбие. Проучвания по света свидетелстват за някои предимства на материалите за машинно фрезоване, но липсват данни за приложението на такива в детска възраст. Все още не са достатъчно проучени и апробирани съвременните методики за протетични лечения с коронки от керамика, на основата на циркониев диоксид и по CAD/CAM технологията при децата.

Заключение:

Възстановяването на силно увредените ТЗТ с методите на неснемаемото протезиране дава възможност за постигане на пълноценна дъвкателна и говорна функция, има висока профилактична стойност по отношение на вторичния кариес и подобрява естетическите параметри на съзъбието. Всичко това създава благоприятни условия за нормалното физическо и психическо развитие на децата.

Благодарности:

Авторът изразява сърдечната си благодарност към доц. д-р Мариана Димова-Габровска, д.н. за помощта и подкрепата, предоставена по време на изследването.

Библиография:

1. Tote J, Gadhane A, Das G, Soni S, Jaiswal K, Vidhale G. Posterior Esthetic Crowns in Peadiatric Dentistry. Int J Dent Med Res 2015; 1(6):197-201.
2. Vulicevic Z, Beloica M, Kosanovic D, Radovic I, Juloski J, Ivanovic D. Prosthetics in Paediatric Dentistry. Balk J Dent Med 2017; 21: 78-82.
3. Dimova M. Preconstructions in fixed prosthetic treatment. Disertation. 2004, Sofia. [in Bulgarian]
4. O`Connell A, Kratunova E. Prefabricated Crowns for primary molars. How to achive full coronal coverage in primary molar restorations. Scottish Dental 2016.

5. Elqadir Aj, Shapira J, Zaskind K, Ram D. Esthetic restorations of primary anterior teeth. Refuat Hapeh Vehashinayim (1993). 2013; 30(2): 54-60, 82
6. Dimitrov E, Georgieva M, Dimova-Gabrovska M, Andreeva R, Belcheva-Krivorova A. Preformed metal crowns as a prosthetic restorations in Pediatric Dentistry. J of IMAB. 2017 Jul-Sep;23(3):1627-1632
7. Seale NS. The use of steinless steel crowns. Pediatr Dent 2002; 24(5): 501-505
8. Korchagina V. Treatment of tooth decay in children of early age. MEDPress-inform; 2008; 150 p. [in Russian]
9. Van der Zee V, Amerongen W.E. Short communication: influence of preformed metal crowns (Hall technique) on the occlusal vertical demesion in the primary dentition. Eur Arch Paediatr Dent 2010; 11(5): 225-227
10. Innes N, Marshman Z, Vendan R. A group of General Dental Practitioners` Views of Preformed Metal Crowns After Participation in the Hall Technique clinical trial: A mixed-method Evaluation. Prim Dent Care 2010; 17(1): 33-37
11. Orhan A, Oz F. Ozcelik B, Orhan K. A clinical and biological comparative study of deep carious lesion treatment in deciduous and young permanent molars. Clin Oral Invest 2008; 12: 369-378
12. Sajjanshetty S, Patil PS, Hugar D, Rajkumar K. Pediatric preformed metal crowns- an update. J Dent Allied Sci 2013; 2(1): 29-32
13. Zagdwon A, Fayle S, Pollard M. A prospective clinical trial comparing preformed metal crowns and cast restorations for defective first permanent molar. Eur J Paediatr Dent 2003; 4(3): 138-142
14. Santamaria R, Innes N, Machiulskiene V, Evans DJ, Alkilzy M, Splieth Ch. Acceptibility of different caries management methods for primary molars in RCT. Int J Paediatr Dent 2015; 25(1): 9-17
15. Schrinks M, van Amerongen WE. Atravmatic perspectives of ART: psychological and physiological aspects of treatment with and without rotary instruments. Community Dent Oral Epidemiol 2003; 31:15-20
16. Innes N, Evans DJ, Hall N. The Hall Technique for managing carious primary molars. Dent Update 2009; 36(8): 472-474
17. Innes N, Evans DJ, Strrups DR. The Hall technique; a randomized controlled clinical trial of a novel method of managing carious primary molars in general dental practice: acceptability of the technique and outcomes at 23 months. BMC Oral Health 2007; 7:18
18. Dimitrov E. Application of preformed metal crowns in second class caries in deciduous molars. Disertation. Varna. 2018.
19. Garg V, Panda A, Shah J, Panchal P. Crowns in peadiatric dentistry: a review. J Adv Med Dent Scie Res 2016; 4(2): 41-46
20. Shuman I. Pediatric Crowns: From stainless steel to zirconia. A Peer-Reviewed Publication. Dental Academy of CE 2016;
21. Prabhakar AR, Yavagal CM, Chakraborty A, Sugandhan S. Finite element stress analysis of stainless steel crowns. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2005; 33(3): 1983-191
22. Fayle SA. Molar incisor hypomineralisation: restorative management. Eur J Paediatr Dent 2003; 4(3): 121-126
23. Subramaniam P, Girish Babu KL, Gona H. Clinical outcome and parental satisfaction of maxillary anterior teeth treated with NuSmile preveneered crowns and Kinder Krowns. Saudi J Oral Sci 2017; 4(2): 106-111
24. Ivanova M, Rodd HD. Summary of: Succes rate of calcium hydroxide pulpotomy in primary molar restored with amalgam and stainless steel crowns. Br Dent J 2010; 208(9):408-409
25. Memarpour M, Derafshi R, Razavi M. Comparison of microleakage from stainless steel crowns margins used with different restorative materials: An in vitro study. Dent Res J 2016; 13(1): 7-12

26. Carlos D, Matilde R, Jose Antonio A, Encarnacion G. Dentinogenesis imperfecta: The importance of early treatment. Quint Int 2008; 39(3): 257-263
27. Crawford P, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. Orphanet J Rare Dis 2007; 2:17
28. Randall R. Preformed metal crowns for primary and permanent molar teeth: a review of literature. Pediatric Dentistry 2002; 24(5): 489-500
29. Dimova M, Hadjieva H. Allergic reactions caused by dental treatment with base metal alloys, Trakia Journal of Sciences, St. Zagora, 3, 2006, 1,117-120
30. Noble J, Ahing SI, Karaiskos NE, Wiltshire WA. Nickel allergy and orthodontics, a review and report of two cases. Br Dent J 2008; 204: 297-300
31. Fearsby WH, Ecclestone ER, Grainger RM. Nickel sensitivity in pediatric dental patients. Pediatr Dent 1988; 10: 127-129
32. Sfondrini MF, Nickel release from new conventional stainless steel, recycled, and nickel-free orthodontic brackets: An in vitro study. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2011; 139(6): 809-815
33. Akiyama M, Oshima H, Nakamura M. Genotoxicity of metals for dental use by chromosome aberration tests. J Osaka Dent Univ 1992; 35: 1-11
34. Hammano H. Fundamental studies on biological effects of dental metals – nickel dissolution, toxicity and distribution in cultured cells. Kokubyo Gakkai Zasshi 1992; 59: 456-478
35. Kodaira H, Ohno K, Fukase N, Kuroda M, Adachi S, Kikuchi M, Asada Y. release and systematic accumulation of heavy metals from preformed crowns used in restoration of primary teeth. J Oral Sci 2013; 55(2): 161-165
36. Keinan D, Mass E, Zilberman U. Absorption of Nickel, Chromium, and Iron by the root surface of primary molars covered with stainless steel crowns. Int J Dent 2010; 2010:326124
37. Croll TP, Killian CM. Zinc oxide-eugenol pulpotomy and stainless steel crown restoration of a primary molar. Quint Int 1992; 23: 383-388
38. Roberts JF, Sherriff NA. The survival of resin modified glass ionomer and stainless steel crown restoration in primary molars, placed in a specialist paediatric dental practice. Br Dent J 2005; 198(7): 427-431
39. Tran LA, Messer LB. Clinician choises of restorative materials for children. Aust Dent J 2003; 48(4): 221-232
40. Damon W. Child psychology in practice. Handbook of Child Psychology, 5th Ed. John Wiley & Sons, Inc. New York, 1998
41. Holan G, Fuks A, Keltz N. Succes rate of formocresol pulpotomy in primary molars restored with stainless steel crown vs amalgam. Pediatr Dent 2002; 42(3): 212-216
42. Peretz B, Ram D. Restorative material for children`s teeth: preferences of parents and children. ASCD J Dent Child 2002; 69(3):243-248
43. Yang J, Mani G. Crowns for primary anterior teeth. Int J Pedod Rehabil 2016; 1: 75-78
44. Hosoya Y, Omachi K, Staintec M. Colorimetric values of esthetic stainless steel crowns. Quint Int 2002; 33(7): 537-541
45. Duggal MS, Curzon ME, Fayle SA, Pollard MA, Robertson AJ. Restorative techniques in Peadiatric Dentistry, London: Martin Dunitz Ltd; 1995
46. Champagne C, Waggoner W, Ditmyer M, Casamassimo PS, MacLean J. Parental satisfaction with preveneered stainless steel crowns for primary anterior teeth. Pediatr Dent 2007; 29(6):465-498
47. Kratunova E, O`Connell AC. Chairside repair of preveneered primary molar stainless steel crowns: a pilot study. Pediatr Dent 2015; 37(1): 46-50
48. O`Connell A, Kratunova E, Rona L. Posterior preveneered stainless steel crowns: Clinical performance after three years. Pediatr Dent 2014; 36(3): 254-258;
49. Jeong M, Kim A, Shim Y, An S. Restoration of strip crown with a resin-bonded composite cement in early childhood caries. Case Rep Dent 2013; 2013: 581934

50. Miller JB. The use of polycarbonate crowns for the restoration of primary anterior teeth. J Okla State Dent Assoc 1973; 63(3):13-6.
51. Orhan A, Oz F. Ozcelik B, Orhan K. A clinical and biological comparative study of deep carious lesion treatment in deciduous and young permanent molars. Clin Oral Invest 2008; 12: 369-378
52. Bhola M, Jindal G. Revolution in pediatric restorative dentistry – zirconia crowns. Journal of Stomatognatic Sciences 2016; 6(1): 22-26
53. Suttor D, Bunke K, Hoescheler S, Hauptmann H, Hertlein G. LAVA-the system for all ceramic ZrO2 crown and bridge frameworks. Int J Comput Dent 2001; 4(3):195-206
54. Waggoner W. Pediatric zirconia crowns: Changing pediatric restorative dentistry. Dental Economics 2016; 106(3)
55. Cohn C. Zirconia-Prefabricated Crowns for Pediatric patients with primary dentition: Technique and cementation for esthetic outcomes. Compend Contin Educ Dent 2016; 37(8): 554-558
56. Cazaux L, Hyon I, Prud`homme T, Trutaud D. Twenty-nine-month follow up of a paediatric zirconia dental crown. BMJ Case Rep 2017; 2017-219891
57. Heuberer S, Dvorak G, Zauza K, Watzek G. The use of onplants and implants in children with severe oligodontia: a retrospective evaluation. Clin Oral Impl Res 2012; 23: 827-831
58. Shahawy O, O`Connel A. Succesful restorations of severely mutilated primary incisor using novel method to retain zirconia crowns-two year result. Int J Clin Pediatr Dent 2016; 40(6): 425-430
59. Choi J, Bae I, Noh T, Ju S, Lee T, Ahn J, Jeong T, Huh J. Wear of primary teeth caused by opposed all-ceramic or stainless steel crowns. J Adv Prosthodont 2016; 8(1):43-52
60. Walia T, Salami A, Hamoodi O, Rashid F. A randomized controlled trial of three aesthetic full-coronal restorations in primary maxillary teeth. Eur J paediatr Dent 2014; 15(2): 113-118
61. Aly G, Ahmed D, Saad N. Quantitative and Qualitative assessment of the wear of primary enamel against three types of full coronal coverage. OHDM 2016; 15(2): 80-86
62. Shobber M, Alkhadra T. Fracture resistance of different primary anterior esthetic crowns. Saudi Dent J 2017; 29(4): 179-184
63. Townsend JA, Knoell P, Yu Q, Zhang JF, Wang Y, Zhu H, Beattie S, Xu X. In vitro fracture resistance of three commercially available zirconia crowns for primary molars. Pediatr Dent 2014; 36(5): 125-129
64. Vinson L, McCrea C, Platt J, Sanders B, Jones J, Weddell J. Fracture resistance of full ceramic primary crowns. J Dent Oral Health Cosmesis 2016; 1:005
65. Belcheva A. Esthetic restoration of traumatized permanent teeth in children using composite vestibular veneers (preliminary communication). Folia Med 2001; 43(1-2):9-11
66. Arnautska Hr, Konstantinova D, Dimova M, Gerdzhikov I, Georgiev T. Functional disorders in patients with unbalanced occlusion and articulation. MedInform. 2015; 2(3):201-299.
67. Wei SH, Tang LK, King NM. Aesthetic anterior restorations for children and young adults. Ann Acad Med Singapore. 1989;18(5): 573-84.
68. Johnson W. Use of laminate veneers in pediatric dentistry: present status and future developments. Pediatr Dent 1982; 4(1):32-37
69. Bural C, Oztas E, Ozturk S, Bayraktar G. Multidisciplinary treatment of non-syndromic oligodontia. Eur J Dent 2012; 6(2): 218-226.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ОЦЕНКА НА ОРАЛНАТА ХИГИЕНА ПРИ ДЕЦА С НЕСНЕМАЕМО КОРОНКОВО ПРОТЕЗИРАНЕ

Мариана Димова – Габровска[1], Десислава Димитрова[2]
[1]Катедра по протетична дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – София
[2]Катедра по детска дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Варна

ASSESSMENT OF ORAL HYGIENE IN CHILDREN WITH FIXED CROWN PROSTHETIC TREATMENT

Mariana Dimova-Gabrovska[1], Desislava Dimitrova[2]
[1]Department of Prosthetic Dentistry, Faculty of Dental Medicine, Medical University - Sofia
[2]Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dental Medicine, Medical University - Varna

Abstract:

In the restoration of the highly destroyed deciduous teeth with the methods of prosthetic dentistry, subgingival marginal preparation, irregular marginal contours, and inappropriate adaptation of structures are a prerequisite for plaque retention and inflammation of surrounding soft tissues. The purpose of this study is to evaluate oral hygiene before and after recovering of the damaged deciduous teeth with crowns. Object of observation is the level of oral hygiene in 34 children prosthetically treated with a total of 46 composite CAD/CAM crowns and 36 ready-made zirconium crowns. To evaluate oral hygiene, we used the plaque index proposed by Silness-Loe. The mean pre-treatment plaque index for all children was 1.73 ± 0.51. The plaque index of the first year after placement was 0.41 lower than the initial one. In conclusion, the small patients have unsatisfactory oral hygiene, which is not significantly affected by the presence and/or the type of the crown structure.

Keywords: oral hygiene, pediatric crowns, oral-hygiene index

Въведение:

Възстановяването на силно разрушените от кариес, механични травми и генетични заболявания детски зъби с методите на неснемаемото протезиране осигурява високи резултати по отношение на пълноценната дъвкателна и говорна функция, като същевременно допринасят за постигането на интраорален естетически и профилактичен оптимум (Nobert, 2007, Rodd, 2006). Различните видове коронкови конструкции са показани (Korchagina, 205, Tote, 2015, Vulicevic, 2017) за приложение в случаите на мултиповърхностни кариозни лезии, апроксимален кариес, висок кариес риск, дефекти в развитието на зъбните структури, фрактурирани зъби, преоцветени зъби, тежък бруксизъм и др.

Ретенцията на коронките в детска възраст се осъществява главно при субгингивално разположение на маргиналната граница, което често е причина за възникване на промени в околните меки тъкани (Lee, 2002). Разположението на маргиналния дизайн на гингивалната препарационна граница е обсъждан в литературата проблем (Dimova, 2006, Schuler, 2014). Според Newcomb (Newcomb, 1974) степента на гингивално възпаление е в пряка зависимост с разположението на препарационната граница – по-апикалното й преместване е свързано с влошаване на здравните показателите на гингивата. Неправилните маргиналните контури на коронките и неточното им адаптиране към препарационната граница са предпоставка за задържане на плака, бактериална инвазия в дентиновите тубули, механично дразнене на сулкусния епител, кариес-рецидив и възпаление на околните меки тъкани (Damyanova, 2017).

Интерес представлява проучването на Prabhu et al. (Prabhu, 2018), чиято цел е да проследи орално-хигиенния и гингивалния статус на деца, на които са поставени преформирани метални корони в областта на временните молари. Резултатите показват, че на третия месец след протезирането орално-хигиенния индекс е 0.7±0.7, а на шестия месец е 1.18±0.39. Тези резултати са значително по-ниски от отчетените при контролната група зъби (естествени временни молари), съответно 1±0.36 и 1.5±0.5. Авторите обобщават, че този вид коронково протезиране се характеризира с по-слаба акумулация на плака от естествените детски зъби.

Beldüz Kara et al. (Beldüz Kara, 2014) свидетелстват, че нивото на оралната хигиена, при деца с различни видове коронково възстановяване, се влошава в периода на проследяване от три и шест месеца.

Според редица автори (Maclean, 2007, Schmitt, 2009, Walia, 2014) акумулирането на плака при приложението на фабрични детски циркониеви корони е незначително и гингивално възпаление рядко се установява. Това се дължи на високата им биосъвместимост и гладките полирани повърхности.

Промените в оралната хигиена след възстановяване с CAD/CAM и циркониеви коронкови конструкции в детска възраст не са изследвани в български научни разработки.

Целта на настоящото изследване е да се оцени оралната хигиена преди и след възстановяване на увредените детски зъби с коронкови конструкции.

Материал и методи:

Обект на наблюдение е нивото на оралната хигиена при 34, протезирани с общо 46 композитни CAD/CAM корони и 36 фабрични циркониеви корони.

- С 32 (69.5%) от CAD/CAM коронките е възстановен горния фронтален сегмент при 6 деца във временно съзъбие на възраст от 3 до 5 г.
- С 14 (30.5 %) от CAD/CAM коронкови конструкции са възстановени зъби от страничните участъци на временно и смесено съзъбие на 5 деца на възраст от 5 до 10 г.
- 36 фабрични циркониеви корони (Nusmile, USA), са поставени на временни зъби в страничните участъци на съзъбието на 23 деца на възраст от 5 до 10 г.

За оценка на оралната хигиена използвахме плаковия индекс, предложен от Silness-Loe. Измерванията се извършват след подсушаване, с помощта на сонда и остъргващи движения, като се отчита дебелината на плаката по гингивалните области на четирите основни зъбни повърхности (медиална, дистална, букална и лингвална/палатинална). За изследване са избрани шест репрезентативни зъба от всяка група - зъб 55, зъб 51, зъб 64, зъб 75, зъб 82 и зъб 84.

Оценка:

- 0 - не се наблюдава плака по върха на сондата
- 1 - наличие на плака, която не е видима, но се остъргва с върха на сондата
- 2 - слабо или умерено натрупване на плака, видима с просто око
- 3 – интензивно натрупване на плака, изпълваща гингивалния сулкус

Плаковият индекс за всеки зъб се получава като отчетените стойности за всяка повърхност се сумират и разделят на 4.

Плаковият индекс за цялото съзъбие се определя като сборът от индексите на отделните зъби се сумира и се раздели на 6.

Въз основа на получените резултати, може да се направи следната интерпретация, че оралната хигиена е:

- отлична - при стойност от 0 до 0.9;
- незадоволителна - при стойност от 1.0 до 1.9;
- лоша - при стойност от стойност от 2.0 до 3.0.

Резултати:

При анализ на резултатите установихме, че не се наблюдава съществена промяна в орално-хигиенния статус на децата преди и след лечението, независимо от вида на коронковото протезиране (p > 0,05) (фиг. 1)

Фиг. 1. Разпределение на орално-хигиенния индекс според вида на коронковото протезиране

Средната стойност на плаковия индекс преди лечението за всички деца е 1.73 ± 0.51. Две седмици след приключване на лечението резултатите за различните групи протезирания са съответно: 1.48 ± 0.57 за фронталните CAD/CAM корони, 1.88±0.48 за CAD/CAM в страничния участък и 1.54 ± 0.47 за циркониевите корони. За периода на проследяване от 2 мес., 6 мес. и 1 год. тенденция за незначителен спад от първоначалните стойности откриваме при децата, протезирани с циркониеви корони. Плаковият индекс на първата година след поставянето е с 0.41 по-нисък от първоначалния. Въпреки това между 18 и 20 деца са с незадоволително ниво на хигиена по време на целия етап на проследяване (табл. 1).

Вид корона	**Период**	**OHI след лечение**	**OHI преди лечение**	
			незадоволителна 1,0-1,9	**лоша 2,0-3,0**
циркониеви корони	**2 сед.**	**отлична**	4	0
		незадоволителна	20	0
		лоша	0	9
	2 мес.	**отлична**	6	0
		незадоволителна	18	3
		лоша	0	6
	6 мес.	**отлична**	5	0
		незадоволителна	19	2
		лоша	0	7

	1 г.	**отлична**	6	0
		незадоволителна	18	2
		лоша	0	7

Обсъждане:

Оралната хигиена на малките пациенти бележи динамика. Преди възстановяване на дефектите на твърдите зъбни тъкани оралната хигиена е незадоволителна. В периода на проследяване от 2 седмици, 2 месеца и 6 месеца се наблюдава значително подобрение в нивата на орално-хигиенния индекс. След една година малките пациенти възвръщат старите си навици. В този процес протетичните възстановявания с композитни CAD/CAM корони и фабрични циркониеви корони оказват влияние, тъй като не задържат плака. Получените от нас резултати потвърждават данните от други проучвания, свидетелстващи за незадоволителна орална хигиена при децата с протетично лечение, независимо от вида на използваната коронкова конструкция (Beldüz Kara, 2014).

Заключение:

В заключение следва да се обобщи, че малките пациенти имат незадоволителна орална хигиена, която не се повлиява значително от наличието и/или вида на коронковата конструкция. Съществува необходимост от разработването и внедряването на профилактична и мотивационна програма при деца с неснемаеми протетични възстановявания.

Литература:

1. Norbert K, Lohbauer U, Frankenberger R. Restorative materials in the primary dentition of poli-caries patients. Eur Arc Paediatr Dent 2007; 8(1): 29-35
2. Rodd H, Waterhouse P, Fuks A, Fayle S, Moffat M. Pulp therapy for primary molars. Int J Paediatr Dent 2006; 16(1): 15-23.
3. Korchagina V. Methods of increasing the efficiency of restorations of primary teeth in small children. Clinical Dentistry. 2005; 2: 4-9. (in Russian)
4. Tote J, Gadhane A, Das G, Soni S, Jaiswal K, Vidhale G. Posterior Esthetic Crowns in Peadiatric Dentistry. Int J Dent Med Res 2015; 1(6):197-201.
5. Vulicevic Z, Beloica M, Kosanovic D, Radovic I, Juloski J, Ivanovic D. Prosthetics in Paediatric Dentistry. Balk J Dent Med 2017; 21: 78-82.
6. Lee JK. Restoration of primary anterior teeth: a review of literature. Rediatr Dent 2002; 24(5):506-511.
7. Dimova M, Doseva V. Changes in correlations between cervical crown edge and marginal gingival in fixed prosthodontics. Journal of IMAB, Annual proceeding (Scientific papers), online, Book 2, Part Dentistry, Publisher Peytchinski-Gospodin Iliev, 2006, 44-45.
8. Schüler IM, Hiller M, Roloff T, Kühnisch J, Heinrich-Weltzien R. Clinical success of stainless steel crowns placed under general anaesthesia in primary molars: an observational follow up study. J Dent 2014; 42(11): 1396-1403.
9. Newcomb GM. The relationship between the gingiva and the margin of restorations. J Clin Periodontol 1974; 45(3):151-154.
10. Damyanova D, Georgieva I, Ivanova K. Determination of Oral Hygiene Status (OHIs) of Two Groups of Children and Comparison with Caries Incidence of Temporary Teeth and Age. AJER American journal of Engineering Research. 2017 October; 6 (10):130-135.
11. Prabhu Sh, Krishnamoorthy S, Sathyaprasad S, Chandra H, Divyia J, Mohan A. Gingival, oral hygiene and periodontal status of the teeth restored with stainless steel crown: A prospective study. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2018; 36(3): 273-278.

12. Beldüz Kara N, Yilmaz Y. Assasment of oral hygiene and periodontal health around posterior primary molars after their restoration with various crown types. Int J Paediatr Dent. 2014; 24(4):303-313.
13. Maclean JK, Champagne CE, Waggoner WF, Ditmyer MM, Casamassimo M. Clinical outcomes for primary anterior teeth treated with preveneered stainless steel crowns. Pediatr Dent 2007; 29(6):377-381.
14. Schmitt J, Holst S, Wichmann M, Reich S, Gollner M, Hamel J. Zirconia posterior fixed dentures: A prospective clinical 3-year follow-up. Int J Prosthodont 2009; 22(6): 597-603.
15. Walia T, Salami A, Hamoodi O, Rashid F. A randomized controlled trial of three aesthetic full-coronal restorations in primary maxillary teeth. Eur J paediatr Dent 2014; 15(2): 113-118.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

„PHENTOLAMINE MESYLATE (PM) – ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТТА НА МЕКОТЪКАННАТА АНЕСТЕЗИЯ СЛЕД МАНДИБУЛАРЕН НЕРВЕН БЛОК“

Цветан Цветанов[1]

Никола Стаменов[2]

[1]МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра по орална хирургия

[2]МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра по пародонтология и заболявания на оралната лигавица

“PHENTOLAMINE MESYLATE (PM) – INFLUENCE INTO THE DURATION OF SOFT TISSUE ANESTHESIA FOLLOWING MANDIBULAR NERVE BLOCK”

Tsvetan Tsvetanov[1]

Nikola Stamenov[2]

[1]MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Oral surgery

[2]MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Periodontology and Oral Diseases

Abstract

Phentolamine Mesylate (PM) is a nonselective a-adrenergic blocker, first therapeutic agent in dental medicine for the reversal of soft-tissue anaesthesia. Addition of vasoconstrictors to local anesthetics lead to prolonged pain control. Usually, soft-tissue anesthesia of the lips and tongue has duration time 3-5 hours, frequently is associated with soft-tissue trauma, particularly in children. Phentolamine Mesylate injected in doses of 0.2 to 0.8 mg depends on patient age and volume of local anaesthetic administered, significantly remove the shortcoming. With Phentolamine Mesylate (PM) is achieved reduction time to lower lip anesthetise approximately 85 minutes.

Key words: vasoconstrictors, soft-tissue anesthesia, reversal, phentolamine

Въведение

Phentolamine Mesylate (PM) е алфа-адренергичен блокер (блокира алфа-1 и алфа-2) на пре и постсинаптичните адренергични рецептори. Повлиява артериалната и венозната система чрез редукция на периферното съпротивление и понижава венозното връщане към сърцето. Phentolamine Mesylate (PM) се използва за лечение на хипертония. Намира приложение в лечението на дермални некрози в резултат на венозна екстравазация на Норепинефрин или за диагностика и лечение на пациенти с феохромоцитом свързан със секреция на Епинефрин и Норепинефрин в медулата на надбъбрека [1, 2, 3]. При интравенозно приложение максимален ефект при лечение на феохромоцитом се постига в рамките на 2 минути с продължителност на действие 15-30 минути [4]. Използва се в офталмологията (0.5 – 1% р-р) при пациенти със затруднения в нощно виждане [1, 2, 3]. Прилага се при еректилна дисфункция, при интракавернозно инжектиране за стимулиране на ерекцията максимален ефект се достига на 10 ^{та} минута, продължителността на действие е около 1 час [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. В денталната медицина намалява продължителността на мекотъканната анестезия след въвеждане на локален анестетик чрез повишена анестетична абсорбция и редукция на локалното съдово съпротивление [1, 2, 3]. Urech E, Marxer A, Miescher K. [12] съобщават, че концентрацията на Lidocaine се увеличава след инжектиране с Phentolamine, което доказва, че ускорява клирънса на Lidocaine от оралните тъкани към системната циркулация. Препаратът има положителен инотропен и хронотропен ефект върху сърдечния мускул [13]. Предизвиква вазодилатация на гладката мускулатура [14] .

Притежава химична структура подобна на епинефрина и е негов конкурентен инхибитор, ускорява абсорбцията на локалния анестик, слабо се разтваря във вода, алкохол, хлороформ [14, 15, 16].

Phentolamine се прилага за първи път от United States Food and Drug Administration (FDA) през 1952 г. под търговското название Regitine и понастоящем е индициран за диагностика и лечение на феохромоцитом [17].

Phentolamine Mesylate (1 карпула от 1,7 мл съдържа 0,4 мг Phentolamine Mesylate, D-манитол, динатриев едетат и натриев ацетат) е първото терапевтично средство използвано в денталната медицина за постигане на бърза обратимост на мекотъканната анестезия [14, 18], от 2003 г. започват рандомизираните клинични проучвания (Фигура 1) [19].

Phentolamine Mesylate (PM) е фенол, метанилсулфонат, Медикамента се прилага както орално така и инжекционно (и.в. и и.м.) [19].

Интраорално медикамента 100% се абсорбира, при субмукозно инжектиране пиковата плазмена концентрация се достига след 10 до 20 минута, времето на полуживот е 2 до 3 часа [21]. Приблизително 13 % от въведената интравенозно доза се отделя непроменена през урината [13].

Възрастова граница на приложение – 3 - 80 години [14].

Според Rafique S, Fiske J, Banerjee A. [22] Phentolamine Mesylate може да се прилага при деца над 4 години.

Препоръчителни дози – при деца между 15 и 30 кг. - максималната препоръчителна доза е половин карпула – 0.2 мг. Не се препоръчва при деца под 3 години и с тегло под 15 кг [14].

Странични ефекти (честотата на страничните реакции е под 3%) – болка на мястото на инжектиране, миокарден инфаркт, цереброваскуларен спазъм, цереброваскуларна оклузия

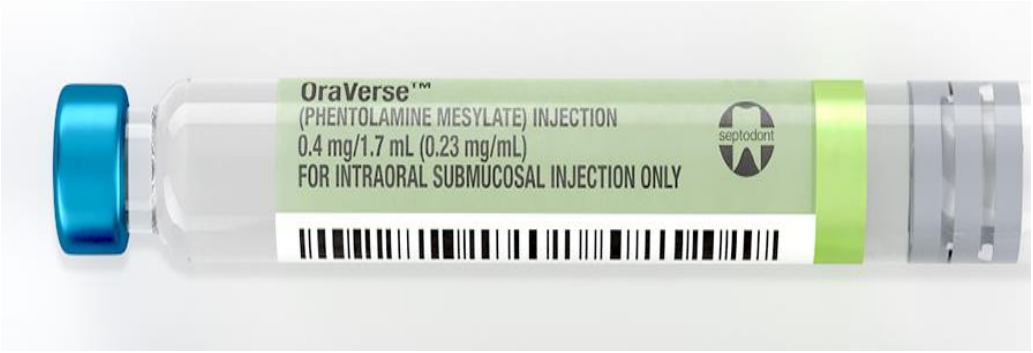
след парентерално въвеждане, хипотензия, тахикардия, аритмия [14]. Shijineed TK., et al. [23] съобщават за главоболие и брадикардия. Доказан е неговия хипокалцемичен ефект [24]. Могат да се наблюдават възбуда, главоболие, изпотяване, зенична контракция, нарушения свързани с визията, гадене, повръщане, диария, хипогликемия, лицева подутина, повишаване на кръвното налягане, болка в челюстите, орална болка, парестезия, сърбеж, болезненост, абдоминална болка в горен квадрант, повръщане. Повечето от тези странични реакции отшумяват след 48 ч. Други странични ефекти - слабост, виене на свят, зачервяване, ортостатичен синкоп, затруднения в носовото дишане. Липсва специфичен антидот. Лечението включва мониторинг, контрол на кръвното налягане и адекватно поведение по време на шок. Не са докладвани смъртни случаи след приложение на медикамента, при предозиране липсват съобщения за смъртни случаи дължащи се на остро отравяне [14, 25].

Според Shijineed TK., et al. [23] не е достатъчно проучена употребата му при бременни жени, липсват данни за предизвикване на спонтанен аборт, малформации на плода и др. При животни изследванията показват странични ефекти върху фетуса [26]. Не се излъчва през кърмата. Не са извършвани карциногенни проучвания, не са установени мутагенен ефект и кластогенен ефект свързан с хромозомно увреждане. При животни от женски пол нарушения на фертилитета не са проучени, при мъжки животни не са установени. Не се посочват лекарствени взаимодействия [14].

Контраиндикации за употреба – свръхчувствителност към съставките на медикамента и сърдечно-съдови заболявания [14].

Изследвания за редукция на постоперативната анестезия и вазоконстрикцията с Phentolamine Mesylate са извършвани на плъхове, котки и кучета чрез проучване на невропептидите в аксоните, алфа(1)- и алфа(2)-адренорецепторите в симпатетико провокиран вазоконстрикторен отговор на тъканите както и ефекта върху каротидния синусов рефлекс [27, 28, 29].

С локалните анестетици, които съдържат вазоконстриктори се постига дълбочина и продължителност на анестезия. Най-общо продължителността на мекотъканната анестезия надвишава тази на пулпната анестезия. Негативните последствия на мекотъканната анестезия включват самонараняване на устната и езика, както и затруднения в хранене, говор, приемане на течности и др. При инжектиране на вазодилататора Phentolamine Mesylate се постига съкращаване продължителността на мекотъканната анестезия след рутинни дентални процедури. Laviola M. et al. [30] на 122 участници в проучването, на които е приложен анестетик с вазоконстриктор преди дентална манипулация, след денталната интервенция инжектират 1.8 мл (0.4 мг. Phentolamine Mesylate или плацебо) съобразно броя на поставените карпули локален анестетик и установяват средна редукция на мекотъканната анестезия на устната от 155 на 70 минути ($p < 0.0001$).



Фигура 1. Phentolamine Mesylate (Ora Verse) – карпула за употреба в денталната медицина

Според Daubländer M. [31] с помощта на Phentolamine Mesylate се постига редукция на времето за възстановяване на нормалната чувствителност и функция с приблизително 70-79 мин. Групата с Phentolamine Mesylate показва 2.77 пъти по-голяма вероятност за възстановяване на нормалната чувствителност и функция и 2.94 пъти по-голяма вероятност за възстановяване на нормалната чувствителност.

Според Yagiela JA. [32] Phentolamine се инжектира в дози от 0.2 до 0.8 мг (0.5 до 2 карпули), в зависимост от възрастта на пациента и количеството приложен анестетичен разтвор, в значима степен възстановява чувствителността на меките тъкани при възрастни и деца над 6 годишна възраст. Не се съобщава за странични ефекти [33, 34].

Phentolamine Mesylate се прилага в дози от 0.4 до 0.8 мг при възрастни и подрастващи и в дози от 0.2 до 0.4 мг при деца на възраст между 4 и 11 години. Патентован е под името Ora Verse, одобрен на 12 май 2008 г от Food and Drug Administration в САЩ. Използва се за лечение на хипертонична криза чрез интравенозно въвеждане на болус доза от 5 до 15 мг [35, 36, 37].

Arnold S. [38] съобщава за клинична употреба на Phentolamine Mesylate във Франция, Италия, Испания и Обединеното Кралство от 2010 г.

Използването му в денталната медицина в Германия започва през 2011 г. [39], в Канада 17 септември 2014 г [20] .

Средното време за посещение при денталния лекар е 44 мин. Повечето използвани анестетични агенти са с междинна продължителност на действие [40, 41].

Според Malamed SF. [42] остатъчната мекотъканна анестезия персистира за около 4 часа, което нарушава способността на пациента да се храни и увеличава риска от травматично увреждане на меките тъкани. При приложение на Phentolamine Mesylate остатъчната мекотъканна анестезия продължава само 2 часа, даващо възможност на пациента да се храни без увеличение на риска за травматично увреждане на меките тъкани (Фигура 2).

Morrow T. [43] провежда двойно-слепи рандомизирани мултицентрични проучвания на 122 пациенти на възраст между 10 и 65 години с проведени интервенции на долна челюст и 120

пациенти с процедури на горна челюст с цел изследване редукция продължителността на мекотъканната анестезия след локалното инжектиране на Phentolamine mesylate. OraVerse редуцира средното време на възстановяване нормалната чувствителност на долната устна с 85 минути (55 % подобрение) сравнено с контролната група. Средното време на възстановяване нормалната чувствителност на горната устна е намалено с 83 минути (62 % подобрение). В проучване на долна челюст, OraVerse ускорява възстановяването на нормалните възприятия с 60 минути (40 % подобрение), възстановяване на нормалните функции (хранене, говор, приемане на течности и др.) с 60 минути (50 % подобрение) и възстановяване на нормалната чувствителност на език с 65 минути (52 % подобрение).

Фигура 2. Мандибуларен нервен блок водещ до продължителна мекотъканна анестезия

Adewumi A., et al. [44] изследват 204 пациента на възраст между 2 и 14 години. Установяват, че мекотъканно увреждане се среща при 14% от пациентите 3 часа след анестезията.

Според Malamed SF. [45] остатъчната мекотъканна анестезия води до следните нарушения: функционални – нарушен и неясен говор, засягането на лицевата мускулатура води до лицева асиметрия, затрудненията в затварянето на устата водят до нарушения в храненето и приемането на течности, функционалните нарушения са особено неприятни за професионално ангажираните пациенти във връзка с последвалите нарушения на работоспособността; сензорни нарушения – много пациенти съобщават за потиснати сензорни възприятия; непрекъснати увреждания - остатъчната мекотъканна анестезия често довежда до самонараняване (травма на устната, бузата и езика от захапване), което впоследствие може да доведе до инфектиране.

Tavares M., et al. [46] изследват 152 деца подлежащи на инжектиране с 2 % Lidocaine с 1:100,000 Epinephrine преди дентални процедури. В рандомизирано проучване авторите инжектират Phentolamine на прицелна група и сравняват с контролната група (иглата не пенетрира тъканите) на същото място на инжектиране на локалния анестетик. Приблизително след 2 до 4 часа се измерва продължителността на мекотъканната анестезия и се проследяват витални показатели, болка и странични ефекти. Получените резултати са средно време на възстановяване на нормалната чувствителност на устната 60 минути при пациенти от прицелната група и 135 минути при контролната група. Авторите не

установяват различия в страничните ефекти, болка, аналгетичния ефект и виталните показатели и стигат до заключението, че с Phentolamine се постигат добри резултати при пациенти от 4 до 11 години и се увеличава обратимостта на мекотъканната локална анестезия след дентални процедури при деца от 6 до 11 годишна възраст.

Nourbakhsh N., Shirani F., Babaei M. [47] изследват 54 пациента на възраст между 4-11 години. При първата група на първото посещение се инжектира локален анестетик Lidocaine 2% с Epinephrine 1:80,000 и последващо инжектиране на Phentolamine Mesylate 30 минути по-късно. На второто посещение от срещуположната страна се инжектира локален анестетик и след завършване на денталната процедура се прави плацебо инжектиране (иглата не пенетрира тъканите). При втората група пациенти на първото посещение се инжектира локален анестетик, на второто се прилага Phentolamine Mesylate. Прави се оценка на времето за възстановяване на нормалната чувствителност на меките тъкани, виталните показатели, честотата на мекотъканната травма за период 3-5 часа след инжектиране. Установяват се статистически значими разлики ($P< 0.001$) във времето на възстановяване на нормалната чувствителност на устната между първа и втора (контролна) група, също между двете групи ($P< 0.003$). Честотата на мекотъканната травма между прицелната и контролната група показват статистически значима разлика ($P< 0.039$).

Заключение: Phentolamine Mesylate може да се определи като сигурен и ефективен медикамент за редукция на времето за обратимо възстановяване от мекотъканната анестезия след дентални процедури.

Библиография

1. Boynes SG., et al. Evaluating complications of local anesthesia administration and reversal with phentolamine mesylate in a portable pediatric dental clinic. General Dentistry 2013; 61 (5):70-76.
2. Giovannitti JA., et al. Pharmacology of Local Anesthetics Used in Oral Surgery. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 2013; 25(3): 453–465.
3. Clinical Trials. The Safety and Efficacy of Phentolamine Mesylate Ophthalmic Solution in Subjects With Severe Night Vision Complaints 2012. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01703559
4. Phentolamine [drug monograph]. Medically Reviewed on November 1, 2016.
5. Dinsmore WW., Alderdice DK Vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate administered by autoinjector in the treatment of patients with erectile dysfunction resistant to other intracavernosal agents. Br J Urol 1998; 81: 437–440.
6. Padma-Nathan H., et al. Long-term safety and efficacy of oral phentolamine mesylate (Vasomax®) in men with mild to moderate erectile dysfunction. International Journal of Impotence Research 2002; 14: 266–270.
7. Traish A., et al. Phentolamine mesylate relaxes penile corpus cavernosum tissue by adrenergic and non-adrenergic mechanisms. International Journal of Impotence Research 1998; 10: 215–223.
8. Westfall TC, Westfall DP. Chapter 12. Adrenergic Agonists and Antagonists. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011.
9. Silva LFG, Nascimento NRF, Fonteles MC, et al. Phentolamine relaxes human corpus cavernosum by a nonadrenergic mechanism activating ATP-sensitive K+ channel. Int J Impot Res 2005;17(1): 27-32.

10. Fowler S. et al. Reversal of Soft-tissue Anesthesia in Asymptomatic Endodontic Patients: A Preliminary, Prospective, Randomized, Single-blind Study. JOE 2011; 37 (11): 1353–1358.
11. Zorgniotti AW. Experience with buccal phentolamine mesylate for impotence. International Journal of Impotence Research 1994; 6(1): 37-41.
12. Urech E, Marxer A, Miescher K. 2-Aminoalkyl-imidazoline. Helvetica Chim Acta.1950; 33: 1386–1407.
13. Bedford Laboratories – Phentolamine mesylate package insert. 2014.
14. http://www.septodontusa.com/sites/default/files/2016-07/OraVerse-PI-0316.pdf
15. Longnecker DE, Brown DL, Newman MF, et al., eds. Anesthesiology, ed. 2. McGraw-Hill 2012.
16. Srikar MV., et al. Phentolamine mesylate in reversal local anesthesia: A review. J Int Oral Health 2015;7(11): 129-131.
17. Goswami A. et. al. Reversal of Residual Soft-Tissue Anesthesia: A Review. International Journal of Scientific Study 2014; 2(3): 86-89.
18. Ashton Acton Q. Alkanesulfonates – Advances in Research and Application, Scholarly Brief, Chapter 1 Mesylates 2012 Edition: 25.
19. Verma V., Esfandiari S. (2015). Health Technology Assessment Report on Intraoral Phentolamine Injection to Reverse Soft Tissue Anesthesia following Dental Procedures (Report no: S2015.2).
20. Verma V., et al . The Effect of Phentolamine on Reversing Soft Tissue Anesthesia An Oral Health Technology Assessment Report. JDR Clinical & Translational Research 2016; 1(2): 178-190.
21. Medscape: Phentolamine: WebMD LLC; [cited 2015 03/19/2015]. Available from: http://reference.medscape.com/drug/regitine-oraverse-phentolamine-342392.
22. Rafique S, Fiske J, Banerjee A. Clinical trial of an air-abrasion/chemomechanical operative procedure for the restorative treatment of dental patients. Caries Res. 2003;37:360–4.
23. Shijineed TK., et al. Reverse The Adverse - Reversing Agent (Phentolamine Mesylate) For Local Anaesthesia. Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) 2017; 16(4): 134-137.
24. Waite LC., Lineberry MD. Hypocalcemic effect of phentolamine. Res Com Chem Pathol Pharmacol. 1978; 19(3): 403-416.
25. Ceatus Media Group LLC . Consumer Guide to Dentistry; C 2006-10 [Up dated 2010 May13; Cited 2010 Sep 6].
26. Moore PA, Hersh EV, Papas AS, Goodson JM, Yagiela JA, Rutherford B, et al. Pharmacokinetics of lidocaine with epinephrine following local anesthesia reversal with phentolamine mesylate. Anesthesia Progress. 2008; 55 (2): 40-8. PubMed PMID: 18547152; PubMed Central PMCID: PMCPMC2424015.
27. Edwall B, Gazelius B, Fazekas A, et al. Neuropeptide Y (NPY) and sympathetic control of blood flow in oral mucosa and dental pulp in the cat. Acta Physiol Scand. 1985; 125(2): 253-264.
28. Koss MC. Differential neural activation of vascular alpha-adrenoreceptors in oral tissues of cats. Eur J Pharmacol. 2002;440(1): 53-59.
29. Walker HA., et al. The effect of C-7337 on carotid sinus reflex and on pressor and peripheral vascular actions of epinephrine and nor-epinephrine. J Pharmacol Exp Therap. 1950;98:33-34

30. Laviola M. et al. Randomized Study of Phentolamine Mesylate for Reversal of Local Anesthesia. Journal of Dental Research 2008; 87(7): 635-9.
31. Daubländer M. Effectiveness and safety of phentolamine mesylate in routine dental care. JADA 2017; 148 (3): 149-156.
32. Yagiela JA. What's new with phentolamine mesylate: a reversal agent for local anaesthesia? SAAD Dig 2011; 27: 3-7.
33. Hersh EV, Moore PA, Papas AS, Goodson JM, Navalta LA, Rogy S, et al. Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in adolescents and adults. J Am Dent Assoc. 2008; 139: 1080–93.
34. Kulshreshtha P., Bahuguna R., Khan SA. PHENTOLAMINE MESYLATE FOR REVERSAL OF SOFT TISSUE ANESTHESIA – A REVIEW. JOURNAL OF MAXILLOFACIAL REHABILITATION AND SCIENCES 2013; 1(1): 31-38.
35. Hersh EV., Lindemeyer RG. Phentolamine Mesylate for Accelerating Recovery from Lip and Tongue Anesthesia. Dent Clin N Am 2010; 54(4): 631-642.
36. [Last accessed on 2012 Aug 02]. Available from: http://www.drugs.com/oraverse.html.
37. Hill JM. Phentolamine mesylate: The antidote for vasopressor extravasation. Crit Care Nurse 1991; 11(10): 58–61.
38. Arnold S. N22-159 S011 Phentolamine Mesylate CLINICAL REVIEW 2015: NDA Supplement 22-159.
39. Daubländer M. OraVerse®– Eine Nutzen-Risiko-Bewertung. ZWR Das Deutsche Zahnärzteblatt 2013; 122(7+8): 378.
40. Grover HS, Gupta A, Saksena N, Saini N. Phentolamine mesylate: It's role as a reversal agent for unwarranted prolonged local analgesia. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2015; 33: 265-8.
41. American Dental Association. 2002 Survey of Dental Practice - Characteristics of Dentists in Private Practice and their Patients. Chicago, IL: American Dental Association; 2004.
42. Malamed SF. Reversing Local Anesthesia. INSIDE DENTISTRY—JULY/AUGUST 2008: 3.
43. Morrow T. OraVerse helps you lose that numbing feeling. Manag Care 2008; 17(9): 50-1.
44. Adewumi A., et al. The incidence of adverse reactions following 4% septocaine (articaine) in children. Pediatric Dentistry 2008; 30(5): 424-8.
45. Malamed SF. Local anesthesia reversal Dentistry Today 2010; 29(3): 29(3):65-6, 68, 71-2.
46. Tavares M., et al. Reversal of Soft-Tissue Local Anesthesia With Phentolamine Mesylate in Pediatric Patients. The Journal of the American Dental Association 2008; 139 (8): 1095-1104.
47. Nourbakhsh N., Shirani F., Babaei M. Effect of phentolamine mesylate on duration of soft tissue local anesthesia in children. J Res Pharm Pract 2012; 1(2): 55-59.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ДЕНТАЛЕН СТРАХ И ТРЕВОЖНОСТ, СВЪРЗАНИ С ЛОКАЛНА АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ В ДВЕ ПОРЕДНИ ПОСЕЩЕНИЯ

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**

DENTAL FEAR AND ANXIETY REGARDING LOCAL ANESTHESIA IN CHILDREN IN TWO SUBSEQUENT VISITS

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

Although the purpose of local anesthesia (LA) is alleviating pain during dental procedures, injection fear is often the leading source of fear and anxiety in pediatric patients. Aim of this study is to investigate the relationship between dental fear and anxiety before and after local anesthesia in two consecutive visits involving LA in children without previous experience with LA. In the pilot study, 30 children were enrolled - 9 girls (30%) and 21 boys (70%) aged 8-12 years, in which a total of 60 manipulations were performed involving infiltration LA. Primary outcomes: pre-operative dental fear via a CFSS-DS scale; pulse frequency; self-reported pain on VAS and anxiety in FIS during LA. For analysis of the data from the pilot study (n = 30), the T-test for paired differences, Spearman's correlation coefficient, descriptive statistics for quantitative and qualitative variables, significance level p<.05. Results show statistically significant reduction in overall dental fear and fear of injections after first LA was performed. There is a strong positive correlation between subjective pain, anxiety, and pulse during the LA procedure that however do not correlate with fear levels at a second visit. Obtained results determine the use of infiltration LA as a stressful but successfully applicable method in pediatric dental treatment. The use of appropriate terminology and atraumatic performance of the manipulation predispose the patient to positive attitude and cooperation.

Keywords: *local anesthesia; injection fear; dental fear; pain management*

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]. За контрол на тревожността и болката, свързани с манипулацията, се използват различни техники за насочване на поведението, както и специфична за възрастта на детето терминология за обяснение на лечението[3].

Цел и задачи

Цел на настоящото проучване е установяване на връзката между денталният страх и тревожност от инжекции при деца преди и след локално обезболяване в две поредни посещения.

Материали и методи

Дизайн на проучването

В пилотното проучване участие взеха 30 деца – 9 момичета (30%) и 21 момчета (70%) на възраст 8-12 години, на които бяха извършени общо 60 манипулации по обезболяване чрез терминална инфилтрационна ЛА. За анализ на данните от пилотното проучване (n=30) са приложени знаков тест Уилкоксън, Т-тест за сдвоени разлики, рангов корелационен коефициент Спирман, дискриптивна статистика за количествени и качествени променливи, ниво на значимост $p < 0.05$.

Проведеното изследване е интервеционно клинично 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 регистрира денталният страх и страхът от инжекции, както и пулса на пациента преди инжекционно обезболяване.

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=15) или екстракция на два витални времененни молара (n=15), разположени билатерално на горна челюст. Включени в експеримента са 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 вмъква къса игла с размер 27G. Анестетичен агент: Ubistesin - 4% Articaine с адреналин 1: 200 000 1.7 mL.

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), с изражения на лицето и номинална скала (0-10, където 0 означава няма болка, 10 – непоносима болка). **(4)** Субективна тревожност по време на ЛА - самооценка чрез картинна скала с 5 лица Facial Image scale (FIS).

Предоперативният дентален страх на пациента се регистра 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

В първо посещение средната стойност на страх от CFSS-DS въпросника е 22.44 ± 4.57 точки, поставяйки децата в категория „слаба тревожност“ без риск от развитие на дентална фобия. Регистрирани са статистически значимо по-ниски стойности на денталния страх при второто посещение, съответно 20.24 ± 3.80 точки ($t = 5.50$; $p = 0.000$). Открива се статистически значима редукция ($t = 5.243$; $p = 0.001$) в страха от инжекции преди и след поставяне на инжекционна анестезия, съответно 3.21 ± 1.14 точки срещу 2.04 ± 0.59 точки във второ посещение. 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 първата и втората манипулация, без статистическа значимост 94.90 ± 12.31 удр./мин. спрямо 92.80 ± 12.39 удр./мин.; $t = 0.826$; $p=0.419$).

ANOVA с повторни измервания с корекция на Greenhouse-Geisser показва, че измерения среден пулс се различава статистически значимо между четирите времеви точки ($F(2.302, 59.884)=11.142$, $p=0.000$). Post hoc тестове, използващи корекцията на Bonferroni, показват, че с времето пулсът се увеличава статистически значимо между първата (преди сядане на денталния стол) и втората (по време на интервенцията) времеви точки (96±14.51 удр./мин. спрямо 105.19±11.50 удр./мин.; $p=0.002$). В допълнение се наблюдава достоверно намаляване в средните нива на пулса както между втора и четвърта (преди ставане от денталния стол) времеви точки (105.19±11.50 удр./мин. спрямо 94.41±9.81 удр./мин.; $p=0.000$), така и между трета и четвърта (102.41±10.03 удр./мин. спрямо 94.41±9.81 удр./мин.; $p=0.000$). Не се доказа статистически значима разлика между първа и четвърта времеви точки (96±14.51 удр./мин. спрямо 94.41±9.81 удр./мин.; $p=1.000$), което означава че в четвърта времева точка – след първоначално достоверно повишаване на пулса след първа точка, задържане на нивата във втора и трета и достоверно намаляване спрямо тях в последната времева точка – пациентът достига пулс равен на този, измерен в първа точка (т.е. нивата на тревожност съвпадат).

Доказа се силна права връзка между субективната болка по VAS и тревожност по FIS ($\rho=0{,}639$, $p=0.000$), и сърдечния пулс ($\rho=0{,}437$, $p=0.020$) по време на анестезия при

първо посещение. Регистрираните данни за болка, тревожност и пулс по време на ЛА не корелират с нивата на страх при второ посещение.

Липсата на предишен опит с локална анестезия е важен критерий за включване в проучването. От получените резултати може да се предположи, че страхът от инжекции и тревожността при поставянето на такава в първо посещение индикират по-ускорен сърдечен ритъм. Във второ посещение, съответните пациенти вече са запознати с усещането, което води до по-ниски стойности на страх, тревожност и сърдечен ритъм.

Изводи

Получените резултати определят приложението на инжекционно обезболяване като стресов, но успешен и приложим метод при денталното лечение на деца. Представянето на манипулацията с терминология, подходяща за възрастта, и атравматичното изпълнение предразполагат пациента към позитивно отношение и кооперативност[5].

Библиография

1. Versloot J, Veerkamp JSJ, 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. Ram D, Peretz B. Administering local anaesthesia to paediatric dental patients - current status and prospects for the future. *Int J Paediatr Dent*. 2002;12(2):80-89.
4. Berge M Ten, Veerkamp JSJ, Hoogstraten J, Prins PJM. The Dental Subscale of the Children's Fear Survey Schedule: Predictive Value and Clinical Usefulness. *J Psychopathol Behav*
5. Veneva ER, Belcheva AB. 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.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

АДМИНИСТРАТИВНАТА ОТГОВОРНОСТ В ДЕНТАЛНАТА МЕДИЦИНА

Нина Мусурлиева[1], Станислав Станев[2]
1. Медицински Университет Пловдив; ФОЗ; катедра „Социална медицина и обществено здраве“
2. Пловдивски Университет „Паисий Хилендарски“

ADMINISTRATIVE RESPONSIBILITY IN DENTAL PRACTICE

Nina Musurlieva[1], Stanislav Stanev[2]
1. Medical University Plovdiv, Faculty of public health, Department of social medicine and public health
2. Plovdiv University “|Paisii Hilendarski“

Abstract : Norms of different legal branches are applied in the sphere of healthcare. In regulating the relations arising in the area of health management, the administrative legal norms, typical of the Administrative law, are applied. The principles of Civil law apply in the implementation of contractual relations between physicians and patients. Relationship between health insurance authorities and healthcare providers are subject to Social security law. In the case of legal relationships Criminal, Civil, Labor law applies. The administrative penalties provisions are one of the most used in Medical law in regards to the performance of a dental profession.The aim of the present study is to look at the administrative responsibility in dental practice in Bulgarian healthcare system special laws- Health Act, Health Insurance Act, Medical Institutions Act, Law on Professional Organizations of Physicians and Doctors of Dental Medicine.
Key words: administrative responsibility, dental practice

Въведение:

Административното право е система от правила, уреждащи установяването на административни нарушения и налагането на административни наказания (Vulkanova, 2014). Административното нарушение е деяние (действие или бездействие), което нарушава установения ред на държавно управление, извършено е виновно и е обявено за наказуемо. Установяването на нарушенията, издаването, обжалването и изпълнението на наказателните постановления се извършва съгласно Закона за административни нарушения и наказания.

Цел

Целта на настоящото проучване е да се разгледа административната отговорност в денталната практика.

Материал и методи

Административната отговорност е анализирана на базата на преглед на съществуващото здравно законодателство в Република България.

Резултати и обсъждане

Административната отговорност според законодателството на Република България се базира на следните принципи :

- Всяко административно нарушение и съответното му наказание трябва да са установени в правна норма, издадена преди неговото извършване
- Санкциите трябва да съответстват на степента на обществена опасност на деянието
- Повторно наказание за едно и също деяние не може да бъде прилагано
- Административно наказание може да се приложи само заради лична вина при извършване на наказуемо деяние
- Административната отговорност е израз на временен укор спрямо виновното лице, което не дава основание за уронване на неговия престиж

Видовете административни наказания биват: обществено порицание; временно лишаване от правото за практикуване на дадена професия или дейност; глоба; имуществени санкции, налагани на юридически лица.

Административно наказание не се изпълнява, ако са изтекли:

- Две години, когато наказанието е глоба
- Шест месеца, когато наказанието е временно лишаване от правото за упражняване на професия
- Три месеца, когато наказанието е обществено порицание

За медицинската практика важно значение има предвиденото в ЗАНН административно наказание лишаване от правото да се упражнява определена професия за срок не по-малък от един месец и повече от две години (Lisaev, 2008). Това е най-тежкото от посочените наказания. Налага се на лекари и лекари по дентална медицина при допуснати нарушения в процеса на упражняване на медицинската дейност. Това наказание винаги се предвижда алтернативно или се прилага заедно с наказанието глоба в посочените от закона случаи. Общественото порицание е правно регламентирано в чл. 14 ЗАНН. То цели единствено да се наложи морално порицание върху лицето, като с него не се засяга неговата имуществена сфера. Административните наказания в областта на здравеопазването се налагат на основание материалноправните норми на няколко закона. Важно е да се разгледа административнонаказателната отговорност на медицинските специалисти по специалните закони в здравеопазването (ЗЗ, ЗЗО, ЗЛЗ, ЗСОЛЛДМ и др.). В Закона за здравето са предвидени административни наказания за следните нарушения:

- Извършване на дейност в нарушение на здравните изисквания по ЗЗ и нормативните актове за прилагането му
- Отказ или препятстване на органите за държавен здравен контрол за взимане на проби
- Осъществяване на дейност в обекти с обществено предназначение, без да е уведомено РЗИ
- Нарушаване на реда за регистрация, съобщаване и отчет, както и реда за изолация, изследване и диспансеризация на болни, заразоносители и контактни лица
- Осъществяване на дейности с източници на йонизиращо лъчение в нарушение на изискванията на Закона за здравето
- Не информиране на пациент относно обстоятелствата за получаване на информирано съгласие
- Оказване на медицинска помощ без информирано съгласие на пациента или в нарушение на изискванията за даване на информирано съгласие
- Предоставяне на здравна информация от длъжностно лице извън условията и реда на Закона за здравето
- Нарушаване на правата на пациента, предвидени в Закона за здравето
- Оказване на медицинска помощ или извършване на здравна дейност без необходимата професионална квалификация, ако не подлежи на по-тежко наказание
- Допускане на системни нарушения от медицински специалист при упражняване на професията си поради небрежност, незнание; извършване на

груби грешки в работата или извършване на неморални деяния, ако не подлежи на по-тежко наказание

- Отказ от страна на лекар, лекар по дентална медицина, медицинска сестра, акушерка на спешна медицинска помощ на лице в критично за живота му състояние
- Издаване на болничен лист от медицински специалист в нарушение на нормативно установените изисквания
- Нарушение от страна на медицински специалист на установените със Закона за здравето и с нормативните актове по прилагането му изисквания към формата, съдържанието, условията и реда за използване, обработка, анализ, съхраняване и предоставяне на медицинска документация

В Закона за лечебните заведения са предвидени административни наказания за следните нарушения:

- Извършване на дейност по извънболнична медицинска помощ в нарушение на разпоредбите на този закон или на нормативните актове по прилагането му
- Извършване на дейност по извънболнична медицинска помощ в нарушение на изискванията за регистрация
- Извършване на дейност по извънболнична медицинска помощ в нарушение на утвърдените медицински стандарти

Нарушенията се установяват с актове, съставени от длъжностни лица, определени от изпълнителния директор на ИАМО, а наказателните постановления се издават от изпълнителния директор на ИАМО.

Процедурите по извършване на административен контрол и органите, които го осъществяват се съдържат и в ЗЗО от чл.72 до чл.77 (Goleva, Kutsarova, 2012). Законът регламентира, че непосредственият контрол по изпълнение на договорите с НЗОК за оказване на медицинска/дентална помощ се осъществява чрез проверки, провеждани от съответните длъжностни лица от Регионалните здравноосигурителни каси. Лекарите/денталните лекари контрольори имат право да проверяват за: вида и обема на оказаната медицинска помощ; вида и количествата на предписаните лекарствени средства; съответствието между оказаната медицинска помощ и заплатената сума.

Финансовите инспектори имат право: да проверяват отчетните документи на изпълнителите на медицинска/дентална помощ; да извършват контрол по законосъобразността на финансовата дейност на изпълнителите на медицинска/дентална помощ; да извършват проверки по жалби на осигурените лица, свързани с финансови нарушения (Goleva, Kutsarova, 2012).

При установяване на административни нарушения, правомощия за съставянето на актове имат длъжностните лица на Районната здравноосигурителна каса. Административнонаказващ орган в този случай е директорът на касата. Актовете се съставят спрямо изискванията на ЗАНН и задължително се предшестват от съставяне на констативен протокол. Административните нарушения по ЗЛЗ се установяват с актове, съставени от длъжностни лица, определени от изпълнителния директор на ИАМО.

Законът за съсловните организации на лекарите и на лекарите по дентална медицина е първият у нас нормативен акт, който регламентира административнонаказателната отговорност за нарушения на етични правила (Goleva, Kutsarova, 2012). Нарушенията на Кодекса по професионална етика могат да бъдат – неспазване на правилата за добра медицинска практика, неспазване на Устава на Български зъболекарски съюз, неизпълнения на решения на Конгреса, неспазване на самите правила, предвидени в Кодекса.

Заключение

Административнонаказателните разпоредби са едни от най-прилаганите в медицинското право по повод упражняването на професията дентален лекар. От друга страна административният контрол е изцяло документален и почти няма превантивна функция. Основните здравни закони обхващат широк кръг от административни състави, но

при налагане на наказания често се стига до спорове, поради определяне същността на престъплението. Нужни са базови нормативни промени – например завишаване на размера на административното наказание „глоба“ за нарушения, извършени от медицински специалисти, както и диференцирането му в зависимост от това дали нарушението е извършено от лекар, лекар по дентална медицина и др.; предвиждане на административното наказание „временно лишаване от правото да се практикува определена професия“ за по-голям брой административни нарушения.

Литература

Vulkanova M. Medical Law. Steno. Varna 2014.
Lisaev P. Deontological legal issues of medical practice. IK "Photon and AIA" OOD. MU "Pleven" 2008
Goleva P, Kutsarova O. Civil and administrative responsibility in healthcare. IK Labor and Law. Sofia 2012.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ВЛИЯНИЕ НА ПРЕСТОЯ В ИЗКУСТВЕНА СЛЮНКА ВЪРХУ КОРОЗИОННАТА УСТОЙЧИВОСТ НА ЧЕТИРИ ВИДА СПЛАВИ ЗА МЕТАЛОКЕРАМИКА

Златина Томова[1], Ангелина Влахова[1], Димитър Радев[2], Христо Кисов[1], Светлин Александров[1], Атанас Чонин[3]

[1] Катедра по Протетична дентална медицина
Факултет по дентална медицина, МУ-Пловдив, България
[2] Институт по обща и неорганична химия към БАН
[3] Катедра по Образна диагностика, дентална алергология и физиотерапия, Факултет по дентална медицина, МУ-Пловдив

INFLUENCE OF THE STAY IN ARTIFICIAL SALIVA ON THE CORROSION RESISTANCE OF BASE METAL ALLOYS FOR PORCELAIN FUSED TO METAL

Zlatina Tomova[1], Angelina Vlahova[1], Dimitar Radev[2], Christo Kissov[1], Svetlin Alexandrov[1], Atanas Chonin[3]

[1] Department of Prosthetic Dental Medicine
Faculty of Dental Medicine, MU- Plovdiv, Bulgaria
[2] Institute of General and Inorganic Chemistry-Bulgarian Academy of Sciences
[3] Department of Dental imaging, dental allergology and physical therapy
Faculty of Dental Medicine, MU- Plovdiv

Abstract

In the present study the corrosion resistance of four base metal alloys was investigated by open circuit potential measurement. The influence of the period of stay in artificial saliva was observed. Eight groups of specimens were prepared: group 1- made of primarily casted CoCr dental alloy Marranium CC, group 2- made of 100% recast of Marranium CC, group 3- made of primarily casted NiCr dental alloy Marranium FI, group 4- made of 100% recast of Marranium FI, group 5- made of primarily casted CoCr dental alloy Wirobond C, group 6- made of 100% recast of Wirobond C, group 7- made of primarily casted Ni-Cr alloy Wiron 99 and group 8- made of 100% recast of Wiron 99. The aim of this study was to investigate the effect of the stay in artificial saliva on the corrosion resistance of the four base metal alloys and to compare the corrosion resistance of the alloys obtained by methods of powder metallurgy and by conventional methods. In conclusion we can announce that there is no significant difference in the corrosion resistance after two hours and after seven days in the groups made of alloys, obtained by PM- methods. After two hours stay in artificial saliva the corrosion resistance of the conventionally obtained alloys is worse than the corrosion resistance of the PM- alloys and after seven days their corrosion resistance increases to the one of the PM-alloys probably because of the surface passivation. There is no significant difference in the corrosion resistance of the primarily casted PM-alloy and the 100% recast of the

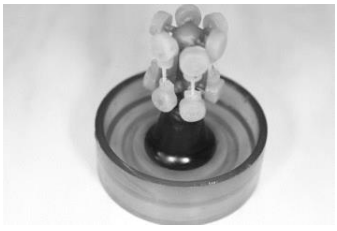
same PM alloy. The corrosion resistance of the recast of the conventionally obtained alloys is lower than the corrosion resistance of the primarily casted conventional ones.
Key words: corrosion resistance, powder metallurgy, recast, artificial saliva

Увод

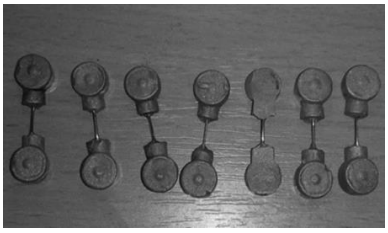
Поради комбинацията от високи механично- якостни качества, химическа устойчивост, биопоносимост и по- ниска цена неблагородните сплави за металокерамика намират масово приложение в сравнение с благородните дентални сплави (Kissov,1997). При конвенционалното производство сплавите се получават чрез последователно стапяне и сплавяване на компонентите, хомогенизиране на получената стопилка и отливане в подходяща форма. Поради разликата във физичните свойства на елементите на сплавта (температура на топене, температура на кипене, плътност) е трудно да се постигне хомогенност на стопилката и на всяка отделна таблетка от дадена партида и марка сплав. Като компоненти на кобалт-хромовите и никел-хромовите дентални сплави, произведени по методите на праховата металургия (PM-метода), се използват изключително фини по размери метални прахове, които се размесват и хомогенизират, при което се получава прахообразна смес с абсолютно равномерно разпределение на компонентите на сплавта. От тази прахообразна смес се формоват таблетки- заготовки с желаните размери и тегло (Radev,2009). Заготовките се подлагат на синтероване (спичане) във вакуумна пещ при температура, по- ниска от температурите на топене на отделните компоненти на сплавта. Честа практика в зъботехническите лаборатории при отливане на металния скелет е комбинираната употреба на нова сплав с определено количество сплав, която вече е стапяна за леене на предишна конструкция, т. нар. леяк, като редица изследвания показват, че това води до влошаване на качествата на конструкцията, включително и на корозионната й устойчивост (Vaillant-Corroy et al.,2015). Корозионната устойчивост е водещ фактор за биопоносимостта на дадена сплав. При поставянето й в устата металната сплав влиза в непрекъснат контакт със слюнката, която може да се разглежда като електролит със силен корозивен ефект. В резултат на корозивните промени от сплавите започват да се отделят йони (Chen et al,2014), които биха могли да окажат алергенно, канцерогенно, мутагенно влияние върху организма.

Целта на изследването е да даде информация за влиянието на престоя в изкуствена слюнка върху корозионната устойчивост на кобалт-хромови и никел-хромови сплави, произведени по конвенционални и по PM-методи след първично отливане и при употреба на 100% леяк.

Материали и методи: Моделирахме восъчни прототипи, които бяха опаковани и отлети от четири вида неблагородни сплави за металокерамика. Изработихме осем групи опитни образци. Група 1 беше изработена от първично отлята кобалт-хромова сплав, произведена по PM-методи Marranium CC, група 2- от 100% леяк от Marranium CC, група 3- от първично отлята никел-хромова сплав, произведена по PM-методи Marranium FI, група 4- от 100% леяк от Marranium FI, група 5- от първично отлята кобалт-хромова сплав, произведена по конвенционални методи Wirobond C, група 6- от 100% леяк от Wirobond C, група 7- от първично отлята никел-хромова сплав, произведена по конвенционални методи Wiron 99 и група 8- от 100% леяк Wiron 99.



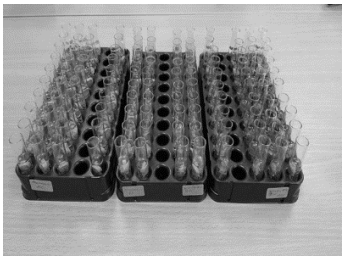
Фиг.1. Восъчни прототипи



Фиг.2. Готови метални образци

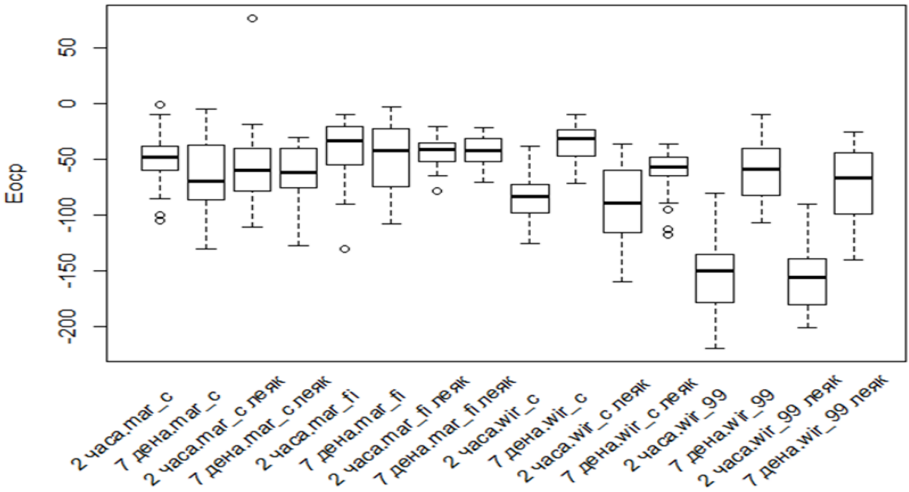
Според ISO 10271:2011(E) електрохимичните тестове на метални образци, употребявани за нуждите на денталната медицина, се извършват в минерална среда, наподобяваща изкуствена слюнка, приготвена от 0,9% NaCl с киселинност, прецизирана чрез добавяне на 1% Млечна киселина и 4% Натриева основа до pH 7,4 +/- 0,1. Опитните образци бяха поставени в епруветки с изкуствена слюнка, след което беше направено измерване на корозионните потенциали с апарата Dentotest six, Атлантис ООД, България. Активният електрод беше поставен в контакт с опитното тяло, а референтният електрод - в електролита на 2-4мм разстояние от опитния образец. Киселинността на средата беше проверена с тест-ленти за измерване на pH. Измерването на корозионните потенциали при отворена електрична верига (Eocp) беше направено след двучасов и след седем дневен престой в изкуствена слюнка.

Фиг.3. Апаратът Dentotest six



Фиг.4. Опитни образци в изкуствена слюнка

Резултати и обсъждане: При сравнение на стойностите на корозионните потенциали (Eocp) след двучасов и след седем дневен престой в изкуствена слюнка не се установява статистически значима разлика в групите на първично отлятите сплави, произведени по PM-методите, както и в групите от леяци от същите сплави. Не се установява разлика в стойностите между първично и вторично отлята PM-сплав при съответния период на престой.



Фиг.5 Средни стойности на корозионните потенциали в групите опитни образци

Получените резултати ни дават основание да заключим, че металокерамичните конструкции с подпора от сплави, произведени по методите на Праховата металургия, се отличават със стабилност в корозионната устойчивост и висока биопоносимост, както непосредствено след поставянето им, така и след продължителен престой в устата на пациента. Липсата на

статистически значима разлика в измерените стойности на Еоср между първично и вторично отлети сплави, произведени по PM-методи, означава, че биопоносимостта на конструкцията няма да се влоши при употреба на леяк. На лице е статистически значима разлика в стойностите на корозионните потенциали в групите на конвенционално произведените сплави след двучасов и след седем дневен престой в изкуствена слюнка. Това означава, че металокерамичните възстановявания с подпора от конвенционално произведени сплави ще се характеризират с ниска корозионна устойчивост непосредствено след поставянето им в устната кухина на пациента. След едноседмичен престой корозионната устойчивост се подобрява, вероятно в резултат на повърхностно пасивиране (Poljak-Guberina et al.,2002), като се доближава до тази на сплавите, произведени по PM-методи. Корозионната устойчивост в групите от леяци на конвенционално произведените сплави е по- ниска в сравнение на тази на първично отлетите, което значи, че употребата на леяк от тези сплави би довела до влошаване на биопоносимостта на конструкцията.

Заключение: Сплавите, произведени по PM-методи се отличават със стабилност в корозионната устойчивост, която не се влияе от продължителността на престоя в изкуствена слюнка. Конвенционално произведените сплави се отличават с по- ниска корозионна устойчивост след двучасов престой в изкуствена слюнка, като след седем дневен престой тя се повишава и достига нивата на устойчивост на PM-сплавите. Леяците от конвенционално произведените сплави се характеризират с по- ниска корозионна устойчивост от първично отлетите сплави.Кобалт- хромовата сплав и никел- хромовата сплав, произведени по метода на праховата металургия, се отличават с висока корозионна устойчивост и висока биопоносимост, дори и в случаите, когато се използва вторично отлята сплав(леяк). Стойностите в изследваните групи не превишават допустимите стойности на корозионен потенциал за биопоносимост, който е от 0 до -150mV (Botushanov, 2001). На базата на проведените изследвания можем да препоръчаме изследваните PM-сплави за широко приложение при изработването на металокерамични конструкции с подпора от неблагородни дентални сплави.

Благодарности: Настоящата презентация е реализирана по Научен Проект „Старт на докторска програма“ № СДП-14/2017г. Опитните образци са изработени в Зъботехническата лаборатория към катедрата по Протетична дентална медицина. Изследванията са проведени в Катедрата по Протетична дентална медицина със съдействието на асистент от Катедра Образна диагностика, дентална алергология и физиотерапия.

Библиография:

1. Botushanov, P., St. Vladimirov.Endodonthics: theory and practice. Avtospektar, Plovdiv, 2001 (Bulgarian)
2. Chen, B., G. Xia, X.M. Cao, J. Wang, B.Y. Xu, P. Huang, Y. Chen, Q.W. Jiang. Urinary levels of nickel and chromium associated with dental restoration by nickel- chromium based alloys. Int J Oral Sci, 2013 Mar, 5(1):44-8, PMID:23579466
3. Kissov, Chr. Dental ceramics. Part I. Main principles, materials and instruments. Index, Sofia, 1997 (Bulgarian)
4. Poljak-Guberina, R., D. Knezović-Zlatarić, M. Katunarić. Dental alloys and corrosion resistance. Acta Stomat Croat, 2002, 447-450
5. Radev, D., L. Primatarova, M. Marinov. Titanium and nickel based alloys for medical applications, obtained by powder metallurgy technique. Journal of Optoelectronics and Advanced Materials, 2009 Oct, 11(10):1525-1528
6. Vaillant-Corroy, A.S., P. Corne, P. De March, S. Fleutot, F. Cleymand. Influence of recasting on the quality of dental alloys: a systematic review. J Prosthet Dent, 2015 Aug, 114(2):205-11, PMID:25935082

Адрес за кореспонденция: д-р Златина Томова, ФДМ, МУ – Пловдив, e-mail: zlatina_tomova@abv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

СУБГИНГИВАЛНА МЕДИКАЦИЯ ПРИ ПАРОДОНТАЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Елена Фиркова[1], Весела Стефанова[2]
1 - Катедра „Пародонтология и заболявания на оралната лигавица“, Факултет Дентална Медицина, Медицински Университет – Пловдив
2 – Катедра „Оперативно зъболечение и ендодонтия“, Факултет Дентална Медицина, Медицински Университет – Пловдив

SUBGINGIVAL MEDICATION IN PERIODONTAL DISEASES

Elena Firkova[1], Vesela Stefanova[2]
1 - Department of Periodontology and Oral Diseases, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv
2 – Department of Operative Dentistry, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv

Abstract. The local delivery of antimicrobials in periodontal pockets is essential part of initial phase of periodontal treatment, adjunct to scaling and root planning. Currently available subgingivally delivered antimicrobial agents are discussed. The clinical and microbiological efficacy of the golden standard in subgingival medication – chlorhexidine, as well as the other agents such as tetracyclines and metronidazole are reviewed. Modern carrier systems and methods of application are analyzed.
Key words: subgingival medication, antibacterial agents, delivery systems.

Пародонтитът е възпалително-деструктивно заболяване на пародонталния комплекс от тъкани около зъба, причинен от специфични микроорганизми, развиващо се на фона на възприемчив организъм. Връзката между субгингивалния биофилм за възникването и прогресирането на пародонталната деструкция е добре доказана. Лечебните подходи при пародонталните заболявания са основно два:

– консервативно лечение, което цели стопиране на прогресивната загуба на клиничен атачмент чрез отстраняване и контролиране на етиологичните фактори;

- хирургично лечение - с основна цел корекция и регенерация на пародонталните структури, унищожени от възпалителния процес, чрез различни оперативни методи и средства.

Основната цел на пародонталната терапия е да излекува възпалените тъкани като намали броя и пропорциите на специфичните пародонтопатогени, намали дълбочината на пародонталния джоб, спре резорбцията на алвеоларната кост и създаде условия за възстановяване на здравето в пародонталните структури. Конвенционалните методи са повече или по-малко механични, насочени към отстраняване и контролиране на супра- и субгингивалната плака и зъбен камък, заглаждане на кореновите повърхности и кюретаж на некротичния епител от меката стена и дъното на джоба. Субгингивалната инструментация обаче, без значение дали с ръчни или ултразвукови инструменти или с лазери, е с редица

ограничения. Невъзможността да се постигнат практически 100% чисти от бактерии и камък повърхности, както и възможността на някои пародонтопатогени да инвазират в меката стена на джоба позволяват бърза реколонизация и съответно активиране на възпалителен процес в пародонта. Търсенето на нови допълнителни лечебни възможности е развило и концепцията за локална доставка на антимикробни средства в пародонталния джоб (Yashika, 2013). Първите теоретични обосновки и практическа реализация за локална доставка на антимикробни средства в субгингивалнато пространство са разработени в края на 70-те години на миналния век. През 1979 г. Goodson et al. пръв обосновава ефективността на този вид терапия. Той формулира трите фармакокинетични критерии за максимална ефективност - лекарственото средство трябва да се достави на мястото, където да се задържи в необходимата концентрация достатъчно дълго. Тези критерии – място, концентрация и време – са взаимно свързани.

Пародонталният джоб представлява естествен резервоар и е лесно аплицирането на лекарственото средство, включено в специална форма (Sreeja, 2012). Заради тези специфични начини за доставка и освобождаване на лекарствения агент, се използва и специфична терминология за доставящите системи – локална доставка, доставка до специфични места, контролирана доставка и доставка с контролирано продължително освобождаване (Schwach-Abdellaouia, 2008). Съвременните постижения в биологията на повърхностните рецептори и генетичната регулация на процеси и сигнални молекули, както и усъвършенстването на технологиите с моноклонални антитела и нанолекарствени средства, осигуряват нови възможности за прицелно доставяне на лекарства, така че да могат да се атакуват отделни прицелни клетки, с минимален ефект върху останалите тъкани (Vineetha, 2014). Все още обаче идеалното лекарствено средство за субгингивална апликация с контролирано освобождаване в оптимални терапевтични концентрации за определено време е в процес на разработване.

Антимикробните средства за субгингивална медикация са подбрани въз основа на специфичната плакова хипотеза за етиологията на бактериалната инфекция и на субстантивитета им (възможността за свързване с меката и/или твърда стена на пародонталния джоб. Най-често се използват (Govender, 2005):

Тетрациклини – бактериостатични антибиотици, които нарушават протеиновия синтез на бактериите и инхибират активността на тъканната колагеназа. Тетрациклинът се задържа по кореновата повърхност и инхибира бактериалния растеж за 16 дни (in vitro проучване на Silverstein et al, 1988). Тетрациклиновите аналози като миноциклин и доксициклин имат някои предимства – по-добра абсорбция и мастна разтворимост, важни за антибактериалното им действие (Pandit et al, 2013).

Хлорхексидин – добре познато средство за контролиране на зъбната плака с изразено антибактериално и противогъбично действие. Хлорхексидинът се използва основно като компонент във водите за изплакване, които се препоръчват в инициалната фаза на лечение, в допълнение към четкането на зъби. Много изследвания потвърждават благоприятните му ефекти - бактериостатично действие; подпомагане на оздравителния процес в пост-оперативната фаза при приложена пародонтална хирургия, осигуряване на оптимален плаков контрол непосредствено след механична терапия, когато пациента изпитва дискомфорт и може неефективно да почиства зъбите си.

Метронидазол – предпочитан препарат поради селективната си ефективност спрямо облигатните анаероби Bacteroides spp., Fusobacterium, Selemonas, Wolinella, Spirochetes (Rajagopalan, 2014), който действа чрез инхибиране на ДНК – синтеза в бактериалната клетка. Дълго време се считаше, че метронидазолът е неефективен спрямо Aggregatibacter actinomycetemcomitans – считан за основния „виновник“ за локализирания агресивен пародонтит. Има проучвания обаче, които показват, че in vivo активността на метронидазола е дори по-голяма от традиционно използвания при агресивните форми тетрациклин (Singh, 2009).

Днес локално приложимите антимикробни средства могат да се класифицират по следния начин, с оглед лесна ориентация в клиничната практика:

Според вида на приложение:

I. Персонално приложими (прилагат се от пациента в домашни условия) – орални иригации. Те представляват неконтролирано, краткотрайно доставяне на антиплаков агент основно супрагингивално (въпреки че има разработени иригатори с възможности за субгингивална промивка, които осигуряват известно клинично подобрение);
II. Професионално приложими (в денталния офис):
    1. Неконтролирана доставка на антиплаков агент при ултразвуково субгингивално почистване. Няма клинични проучвания, които категорично да потвърждават по-голяма клинична ефективност на процедурата, дължаща се на добавеното средство;
    2. Локално доставяне на агенти с контролирано освобождаване.

Според разграждането на локално доставящото приспособление:

I. Биорезорбируеми
II. Нерезорбируеми.

Според продължителността на фармакоактивно действие:

I. Приспособления с краткотрайно освобождаване на лекарственото средство – обикновено действието се изчерпва в рамките на 24 часа. Това изисква неколкократни клинични посещения.
II. Приспособления с контролирана продължителна доставка – антимикробното действие е по-дълготрайно, което редуцира нуждата от повече клинични посещения.

Антимикробните средства са включени в различни доставящи средства – влакна, филми, инжектируеми системи, гелове, ленти, везикуларни системи, микро- и наночастици.

Влакна. Влакната представляват системи тип резервоар, които се поставят с апликатор околовръст в джоба; отгоре се покрива с цианоакрилатни адхезиви, за да се осигури продължително освобождаване на лекарственото средство. Goodson пръв съобщава благоприятни клинични резултати и намаляване на броя на спирохетите след прилагане на кухи влакна от целулоиден ацетат, напълнени с тетрациклин (Goodson et al, 1979). Този тип влакна освобождават лекарственото средство чрез дифузия много бързо, като приблизително 95% от антибиотика е в първите 2 часа. Това означава, че тетрациклиновите фибри не могат да осигурят дългодействаща терапевтична концентрация. Поради това са създадени импрегнираните монолитни влакна. При тях лекарственото средство е включено в разтопения полимер (полиуретан, полипропилен, целулозен ацетат пропионат или етилвинил ацетат), ценрофугиран при висока температура и бързо охладен. Импрегнираните влакна осигуряват по-бавно излъчване и съответно – по-дълго реактивно време на лекарството в пародонталния джоб. Недостатъците на влакната са практическите трудности при екзактното им поставяне в дъното на джоба, гингивална хиперемия, дискомфорт за пациента при поставяне и премахване. Тетрациклин, включен в колагенови влакна обаче, осигурява по-голямо клинично резултати по отноение на дълбочината на сондиране на джобовете и увеличаване на клиничното прикрепване за сравнително краткия период от време на клиничното проучване на Sinha et al, в сравнение с резултатите само след почистване и заглаждане (Sinha et al, 2014).

Ленти. Представляват комбинации от полимери и мономери, в чийто матрикс е диспергирано лекарственото средство. Акриловите ленти с тетрациклин или метронидазол са доказали клинична ефективност за намаляването на броя на пародонтопатогените и за благоприятен отговор от пародонталните тъкани. Основен проблем при лентите е бавното разпадане на акриловия матрикс и трудното премахване изцяло от джоба, което означава риск от провокирана възпалителна реакция. Изследвани са различни синтетични биорезорбируеми полимери като полихидроксибутирова киселина с включен 25% тетрациклин. Те осигуряват продължително отделяне на тетрациклин за 4 до 5 дни с максимален пик на 1 ден (Badiea 2013, Govender 2005).

Филми. Филмите са локално доставящи средства, при които лекарствения агент се освобождава в джоба чрез ерозия на матрикса или чрез дифузия. Основното им предимство – филм с дебелина по-малко от 400 µm има добра адхезивност и остава в джоба достатъчно дълго, без да се влияе от орално-хигиенните навици на пациента. Едно от достъпните и на нашия пазар средства – Periochip – представлява омрежени влакна от хидролизиран желатин и глицерин за локална доставка на хлорхексидин диглюконат (Jhinger, 2015). Включването на хлорхексидиновия чип в допълнение към почистването и заглаждането на кореновите повърхности води до значително намаляване на дълбочината на джоба при сондиране и увеличаване нивото на клиничното прикрепване в сравнение само с метода на почистване и заглаждане (Paolantonio, 2008).

Инжектируеми системи. Те са особено атрактивни за локална доставка в пародонталния джоб, защото приложението им е лесно и бързо, без болка за пациента, изпълват целия джоб, а и цената им е значително по-ниска в сравнение с другите системи, които изискват време за поставяне (и евентуално премахване).

Инжектируемите гелове имат висока биосъвместимост и биоадхезивност – важни качества за осигуряването на продължително действие и добри резултати. Биоадхезивна полутвърда полимерна система лесно преминава през канюлата в пародонталния джоб, където се втвърдява и осигурява продължително действие на лекарствения агент.

Гел, съдържащ 40% метронидазолбензоат в смес от глицерил-моноолеат и триглицериди, което съответства на 250 mg метронидазол е широко използван като допълващо лечение към стандартната механична терапия на пародонтити. Гелът има полутвърда консистенция и точка на топене под 37°. Поставен в джоба, при контакт с кревикуларната гингивална течност, той става много вискозен и отделя метронидазол в концентрация до 100 µ/ml за първите 8 часа и до 1 µ/ml за 36 часа, което осигурява по-продължително въздействие върху биофилма в джоба (Preus, 2015).

Отскоро наличен в България е лесно приложим инжектируем гел, съдържащ кръстосано-свързана хиалуронова киселина, с модифициран вискозитет и физико-химични свойства, специално за пародонталната практика. Високата концентрация на хиалуронова киселина има голям бактериостатичен ефект по отношение на Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Prevotella spp. и Staphylococcus aureus. Освен това стимулира регенерацията чрез хемотаксис, пролиферация и диференциация на мезенхимни клетки; индуцира костообразуването по начин, подобен на остеогенните субстанции като костен морфогенен протеин-2 и остеопонтин (Dahya, 2013).

Везикуларните липозомни системи са създадени да наподобяват структурата и качествата на биомембраните. Напоследък се проучват много интензивно за специфичното им въздействие върху биофилма. Механизмът на действие на липозомите е свързан със взаимодействието на техните полихидроксилни групи с повърхностните полимери от бактериалния гликокаликс. Установено е засега, че имунолипозомите проявяват най-голям афинитет към Str. oralis (Di Turi, 2012).

Хитозановите микросфери имат благоприятни биологични качества като биосъвместимост, биоразграждане, стимулиране на оздравителните процеси и липса на токсичност. Те предизвикват голям интерес и защото осигуряват продължителен субстантивитет на включения медикамент (Preety et al, 2011). Хитозанови микросфери

могат да бъдат оформени като чипове или директно инжектирани в пародонталния джоб. Има благоприятни резултати от клинични проучвания на микросфери с доксициклин (Babu et al, 2008), тетрациклин (Goodson et al, 1979) и метронидазол (Paolantonio et al, 2008).

Системи с наночастици. Съвременните локално доставящи системи са създадени за бавна контролирана доставка на лекарствения препарат. Системите с наночастици имат няколко предимства пред системите с микросфери, микрочастици и системите на база емулсии. Те са висока дисперсност във водна среда (кревикуларна течност), контролирана скорост на освобождаване и увеличена стабилност. Поради малкия размер наночастиците могат да проникнат в области, които са трудно достъпни. С тези системи се намалява честотата на приложение и се осигурява равномерно разпределение на активния агент за продължителен период от време. Напоследък се разработват системи, при които се свързват ковалентно антимикробни ензими с наночастици – за неантибиотично лечение на пародонталната инфекция. Антимикробни ензими се свързват към 2 вида полистиренови латексови наночастици. Те проявяват по-малка активност и ефективност от свободните ензими, но се проучват активно с оглед прицелната антимикробна активност (Yao et al, 2015).

Интересни първоначални резултати са съобщени от приложението на екстракти от гинко билоба (Cheng et al, 2014) и катехини от зелен чай (Hattarki, 2013), включени в бавно разграждащи се целулозни влакна. Катехините проявяват изразен бактерициден ефект спрямо Porphyromonas gingivalis и Prevotella spp. Един такъв естествен антибиотик, достатъчно ефективен спрямо пародонтопатогените, може да бъде много привлекателен за клинична употреба, с оглед избягване на рисковете от системното приложение на антибиотиците.

Контролирани клинични, микробиологични и имунологични изследвания потвърждават ползата от локално доставената субгингивална медикация в допълнение към стандартната терапия на пародонталните заболявания. Контролираните локално доставящи системи с антибактериални средства се използват ефективно при рекурентни и рефрактерни пародонтити. Биодеградиращите и биоерозиращи системи, които поддържат ефективна, бавна скорост на освобождаване на лекарственото средство в пародонталния джоб, са най-удачни за приложение.

В България няма голям избор от налични в търговската мрежа препарати за субгингивална медикация чрез локална доставка. Въпреки това не е научно обосновано и оправдано емпирично въведените и широко използвани до неотдавна (и все още някъде) методи за субгингивално поставяне на памучни „дренчета“, напоени със забъркани билкови екстракти и пасти или нишадър. Или геласпонова гъба с индекстол, прополис и прочие. Или жабурене със зехтин сутрин на гладно. Няма клинични и микробиологични изследвания, които да валидират евентуалните ползи от приложението на тези средства.

Поради тези причини лечението на пародонталните заболявания трябва да се провежда, спазвайки основните лечебни протоколи и правила на консервативната и хирургична терапия, индивидуализирани спрямо конкретна клинична ситуация. Субгингивална медикация се провежда само при дълбоки (повече от 6 мм дълбочина при сондиране) персистиращи пародонтални джобове, с произведени за целта средства.

Библиография

1. Babu M, Shanmuganathan S, Shanumugasundaram N, e al. Preparation and characterization of chitosan microspheres for doxycycline delivery. Carbohydrate Polymers. 2008;73:201–211.
2. Badiea R. Efficacy of intra-pocket application of two antimicrobial agents as an adjunct to monotherapy of chronic periodontitis (a comparative study).Tikrit Journal for Fental Sciences 2013;(1):83-93.

3. Cheng Q, Gao WM, Cao B, et al. Effects of Ginkgo biloba extract on periodontal pathogens and its clinical efficacy as adjuvant treatment.Chin J Integr Med. 2014;20(10):729-36.
4. Dahya P., Kamal R. Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy. N Am J Med Sci 2013;5(5):309-15.
5. Di Turi G, Riggio C, Vittorio O, et al. Sub-micrometric liposomes as drug delivery systems in the treatment of periodontitis.Int J Immunopathol Pharmacol. 2012 Jul-Sep;25(3):657-70
6. Goodson JM, Haffajee A, Socransky SS. Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. J Clin Periodontol. 1979; 6: 83-92.
7. Govender S, Pillay V, Chetty DJ et al. Optimisation and characterisation of bioadhesive controlled release tetracycline microspheres. Int J Pharm. 2005;306:24-40.
8. Hanes PJ, James PP. Local anti-infective therapy: Pharmacological agents. Ann Periodontol 2003;8;79-98.
9. Hattarki SA, Pushpa SP, Bhat K. Evaluation of the efficacy of green tea catechins as an adjunct to scaling and root planing in the management of chronic periodontitis using PCR analysis: A clinical and microbiological study. J Indian Soc Periodontol. 2013 Mar;17(2):204-9
10. Jhinger N, Kapoor D, Jain R. Comparison of Periochip (chlorhexidine gluconate 2.5 mg) and Arestin (Minocycline hydrochloride 1 mg) in the management of chronic periodontitis. Indian J Dent. 2015 Jan-Mar;6(1):20-6.
11. Pandit N, Dahiya R, Gupta R et al. Comparative evaluation of locally delivered minocycline and metronidazole in the treatment of periodontitis. Contemp Clin Dent. 2013 Jan; 4(1):48-53.
12. Paolantonio M, D'Angelo M, Grassi RF, et al. Clinical and microbiologic effects of subgingival controlled release delivery of chlorhexidine chip in the treatment of periodontitis : a multicenter study. J Periodontol. 2008;79:271-82.
13. Preety K.S., Dewangan M.K. Development and in vitro characterization of metronidazole loaded chitosan microspheres for delivery to periodontal pocket. J Applied Pharmaceutical Science 2011;(8):165–169.
14. Preus HR, Gjermo P, Scheie AA, et al.The effect of metronidazole on the presence of P. gingivalis and T. forsythia at 3 and 12 months after different periodontal treatment strategies evaluated in a randomized, clinical trial. Acta Odontol Scand. 2015 May;73(4):258-66
15. Rajagopalan A., Thomas J.T. Effectiveness of metronidazole as local drug delivery in periodontal diseases – a review. J Dent Med Sci. 2014;13(8): 25-28.
16. Schwach-Abdellaouia K., Vivien-Castionib N., Gurnya R. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2008;50:3-99.
17. Singh S., Roy S, Chumber SK. Evaluation of two local drug delivery systems as adjuncts to mechanotherapy as compared to mechanotherapy alone in management of chronic periodontitis: A clinical, microbiological, and molecular study. Indian Soc Periodontol. 2009 Sep;13(3):126-32.
18. Sinha S, Kumar S, Dagli N et al. Effect of tetracycline HCl in the treatment of chronic periodontitis - a clinical study. Int Soc Prev Community Dent. 2014 Sep; 4(3):149-53.
19. Silverstein L., Bissada N., Manouchehr Pour M., et al. Clinical and microbiological effects of local tetracycline irrigation on periodontitis. J Periodontol 1988;(59):301-305.
20. Sreeja CN, Anoop KR. Intraperiodontal pocket: An ideal route for local antimicrobial drug delivery. J Adv Pharm Technol Res. 2012; 3(1): 9–15.
21. Vineetha VC, Mathew MM, Joseph D. A review on various drug delivery devices for the treatment of periodontitis. Intern J Universal Pharmacy and Biosciences, 2014;3(3):614 – 632.

22. Yao W, Xu P, Zhao J, et al. RGD functionalized polymeric nanoparticles targeting periodontitis epithelial cells for the enhanced treatment of periodontitis in dogs. J Colloid Interface Sci. 2015;15;458:14-21.
23. Yashika J. Local Drug Delivery. International Journal of Pharmaceutical Science Invention ISSN (Online) 2013; 2:33-36; www.ijpsi.org

Адрес за кореспонденция:
Доц. д-р Елена Фиркова
Катедра „Пародонтология и заболявания на оралната лигавица“,
Факултет Дентална Медицина, Медицински Университет – Пловдив
e-mail: elenafirkova@yahoo.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

СРАВНИТЕЛНО ПРОУЧВАНЕ НА ЗЪБНИЯ КАРИЕС В ОБЛАСТ ПЛОВДИВ ПРИ ДЕЦА НА ВЪЗРАСТ 12 ГОДИНИ

Михаил Онов, Ани Белчева
Катедра Детска Дентална Медицина, Факултет по Дентална Медицина, Медицински Университет – Пловдив

COMPARATIVE STUDY OF CARIES PREVALENCE IN THE REGION OF PLOVDIV IN 12 YEAR OLD CHILDREN

Mihail Onov, Ani Beltcheva
Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dental Medicine, MU-Plovdiv

Abstract

Dental caries is one of the most important social diseases studied in a great number of contemporary studies. Changes in the prevalence of dental caries in different regions give important information about the influence of the two main groups of etiological factors – primary and secondary, and on the understanding of the connections between the factors themselves, on the pathology of dental caries and on methods of prevention. In this study we compare the prevalence of dental caries in children aged 12 years old from the region of Plovdiv as reported in the National Epidemiological Study for Determination of Children's Oral Status performed in 2011 and new data we have recorded in the year 2016.

Keywords: paediatric dentistry, caries prevalence, caries, children

Увод

Зъбният кариес, определен от FDI като„поведенческо заболяване с бактериален компонент“, представлява едно от най-честите заболявания в световен мащаб (6). Разпространението му в различните възрастови групи при децата дава възможност за проследяване на развитието му, установяване на причините за възникването и развиване на практики за превенция на зъбния кариес.

DMFT индексът (Decayed – кариозни, Missing – липсващи, Filled – обтурирани, Teeth - зъби) е индекс, използван в епидемиологичните проучвания за разпространение на зъбния кариес вече повече от 70 години и се използва като стандарт за изследвания на

разпространението на кариеса от СЗО като до 2010 година има повече от седем хиляди публикации, използващи индекса (2).

Цел

Целта на настоящото проучване е да се изследва разпространението на зъбния кариес в град Пловдив и околните селища при деца от прицелна група 12 години и да се сравнят получените данни с предишни проучвания за областта.

Материал и методи.

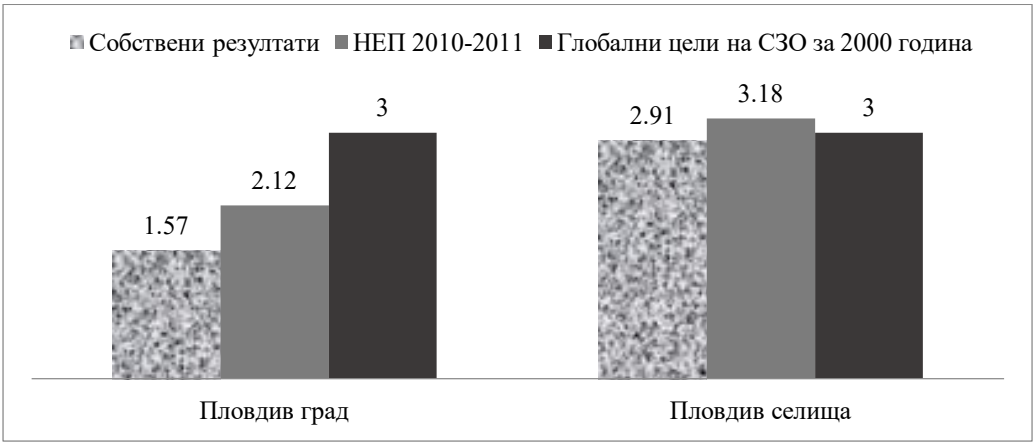
Данните за разпространението на зъбния кариес в област Пловдив са събрани в периода май-юни 2016 година. Моделът е сходен с този от Националното Епидемиологично Проучване, проведено през 2010-2011 година. Изследваната група са деца на възраст 12 години от град Пловдив и околните селища, като изследваните са разпределени в 2 групи – 125 деца от град Пловдив и 103 – от околността.

Данните за разпространение на кариеса, получени през 2016 година са изчислени във формат DMFT за град Пловдив и за околните селища. Освен DMFT се изчислява и относителният дял на деца без кариес в съответната възрастова група в процентно съотношение. Получените данни са подложени на статистическа обработка чрез: вариационен анализ – за изчисляване средните стойности на количествените признаци – dmft и DMFT, Непараметричен анализ – за проверка на хипотези (критерий за съгласие на Пиърсън (хи-квадрат)), точен тест на Фишър, Т-тест за независими извадки при $p<0.05$.

Получените резултати се сравняват с резултатите от Националното проучване, с Глобалните цели на СЗО за 2000 година и с данни от други проучвания.

Резултати.

Данните от проведеното през 2016 година проучване показват стойности на DMFT при деца от възрастова група 12 години съответно – 1,568 за град Пловдив, 2,913 за околните селища. Относителният дял на децата без кариес във възрастовата група е 38,4% за град Пловдив и 17,5% за околните селища.



Фиг. 1. Разпространение на зъбния кариес във възрастова група 12 години.

Националното епидемиологично проучване за установяване състоянието на оралния статус на деца от три възрастови групи от 2010-2011 година изследва и сравнява разпространението на кариеса в различните области в България, като за целта са изследвани

деца от областните центрове и от околните селища. Резултатите от нашето проучване са сравнени в областта и между отделните области, което дава ясна картина за разпространението на зъбния кариес в страната. Данните от Националното епидемиологично проучване показват средни стойности на DMFT при деца от възрастова група 12 години както следва – 2,12 за град Пловдив и 3,18 за околните селища. Относителният дял на децата без кариес във възрастовата група е 31,67% за град Пловдив и 15,83% за околните селища.

На базата на получените от нас резултати можем да направим сравнение в разпространението на кариеса в двата периода – 2010-2011 и 2016. Резултатите показват съпоставимост на данните за разпространението на кариеса в град Пловдив и околните села. Установява се статистически значимо понижение на стойностите на DMFT за град Пловдив – от 2,12 до 1,57, статистически незначимо понижение на DMFT за околните селища, значимо подобрение по отношение на относителния дял деца без кариес за град Пловдив – от 31,67% до 38,4% и незначимо подобрение за околните селища – от 15,83% до 17,5%.

Дискусия.

Резултатите са сравнени и с проучвания за разпространението на зъбния кариес в други страни, при което се определя мястото на България по засягане на постоянните зъби от кариес при 12-годишните сред европейските страни – Исландия – DMFT – 1.43 (1), Германия – DMFT – 0.98 през 2004та година и 0,72 през 2009та година (5), Гърция – DMFT – 2.05 (4), Босна и Херцеговина – DMFT – 4.16 (7), Литва – DMFT – 3.7 (3).

На фона на данните от тези проучвания, получените от нашето изследване резултати показват, че разпространението на зъбния кариес при 12 годишните деца от област Пловдив е съпоставимо с данните от развиващите се европейски страни и е в изпълнение на Глобалните цели на СЗО за 2000 година.

Изводи

На базата на получените резултати отбелязваме следните изводи:

- Напредък за област Пловдив по отношение на разпространението на зъбния кариес, измерено с DMFT индекса, както и на относителния дял деца без кариес във възрастовата група на 12 годишните със статистическа значимост само в град Пловдив. Този напредък отдаваме на Националната програма за профилактика на оралните заболявания при деца от 0 до 18 год. в Р. България, въведена в периода 2009-2014 година.
- Сравнението с други европейски държави е показателно за необходимостта от повишаване на вниманието на детската дентална медицина в изследваната възрастовата група. Въпреки изпълнението на глобалните цели на СЗО за 2000 година, нивата на DMFT в развитите европейски страни са пример за правилно насочена профилактика.
- Провеждането на специфично разработена индивидуална, групова и регионална профилактика ще доведе до понижение на разпространението на зъбния кариес.

Библиография

1. Agustsdottir, Helga, Gudmundsdottir, Holmfridur, и съавт. *Caries prevalence of permanent teeth: a national survey of children in Iceland using ICDAS*. Community Dentistry and Oral Epidemiology. 7 Април 2010. Том 38, номер 4, стр. 299–309. DOI 10.1111/j.1600-0528.2010.00538.x. Достъпно на: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0528.2010.00538.x

2. Larmas, M. *Has Dental Caries Prevalence Some Connection with Caries Index Values in Adults?*. Caries Research. 2010. Том 44, номер 1, стр. 81–84. DOI 10.1159/000279327. Достъпно на: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130404

3. Milčiuvienė, Simona, Bendoraitienė, Eglė, и съавт. *Dental caries prevalence among 12–15-year-olds in Lithuania between 1983 and 2005*. Medicina. 11 Януари 2009. Том 45, номер 1, стр. 68. DOI 10.3390/medicina45010010. Достъпно на: http://www.mdpi.com/1010-660X/45/1/68

4. Oulis, C J, Tsinidou, K, и съавт. *Caries prevalence of 5, 12 and 15-year-old Greek children: a national pathfinder survey.* Community dental health. Март 2012. Том 29, номер 1, стр. 29–32. Достъпно на: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22482246

5. Pieper, K, Lange, J, и съавт. *Caries prevalence in 12-year-old children from Germany: results of the 2009 national survey.* Community dental health. Септември 2013. Том 30, номер 3, стр. 138–42. Достъпно на: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151786

6. Pitts, Nigel и Zero, Domenick. *Caries Prevention Partnership Making prevention a priority A summary of the current evidence and the key issues in controlling this preventable disease*. . 2016. Достъпно на: https://www.fdiworlddental.org/sites/default/files/media/documents/2016-fdi_cpp-white_paper.pdf

7. Zukanović, A, Muratbegović, A, и съавт. *Relationships between socioeconomic backgrounds, caries associated microflora and caries experience in 12-year-olds in Bosnia and Herzegovina in 2004.* European journal of paediatric dentistry : official journal of European Academy of Paediatric Dentistry. Септември 2008. Том 9, номер 3, стр. 118–24. Достъпно на: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18844440

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

СЪЗДАВАНЕ НА МАТРИЦА СЪС СОБСТВЕН ДИЗАЙН ЗА ИЗРАБОТВАНЕ НА ПРОБНИ ТЕЛА

Атанас Дошев, Диян Славчев, Васко Дошев
Катедра „Протетична дентална медицина“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет-Пловдив

CREATING A MATRIX WITH INDIVIDUAL DESIGN TO TEST THE COLOR CHANGE OF DIFFERENT TYPES OF MATERIALS FOR TEMPORARY CONSTRUCTIONS

Atanas Doshev, Diyan Slavchev, Vasko Doshev
Department of Prosthetic dentistry, Faculty of Dental medicine, Medical University-Plovdiv

Abstract

Introduction: Different matrices in dentistry are made for research of test specimens. They can be classified according to the material of manufacture, according to their structure and the shape of the test specimens obtained from them.

Purpose: To create a matrix resembling the vestibular anatomical and functional shape of the teeth and to study the color change of various materials for temporary constructions.

Materials and Methods: The creation of a matrix for the study aims to achieve a form that resembles the anatomical and morphological one so as to guarantee the reliability of the results obtained. We used vacuum castin technology to create our brass molds.

Results: The described methodology met our requirements for the smoothness and the shape of the matrix. Vacuum casting technology produced a precise object that did not require additional interference, thus guaranteeing the initial set wax sizes.

Conclusion: Mass practice (standard) for the production of test specimens is to use cylindrical or flat ones. An individual design matrix has not been created so far in our country and we have not found it in our available literature.

Key words: matrix, temporary constructions, color change

Въведение: За изследване на опитни тела в денталната медицина се изработват различни по вид матрици. Според материала на изработка те биват:

1. *Месингови матрици* – могат да бъдат с 3 отвора, средната им част е с дебелина 2мм, а диаметърът е 7мм. Горният и долният сегмент са плоски (Janini, 2016, Guler, 2005).

2. *Матрици от неръждаема стомана* (Saisadan, 2016, Gujjari, 2013, Turgut, 2013).

3. *Силиконови матрици* (Jalali, 2012).

Според своята структура, матриците могат да бъдат:

1. *Едночастови* – такива са силиконовите матрици (Jalali, 2012).

2. *Двучастови* – състоят се от негативна и позитивна част – матрица и патрица.

3. *Тричастови* – при тях се използват приставки с различна форма, разположени между горната и долната част на матрицата (Hristov, 2017).
Според формата на пробните тела получени от тях се различават:
1. *Кръгли* (Janini, 2016, Saisadan, 2016)
2. *Цилиндрични* (Guler, 2005).
3. *Дисковидни матрици* (Gujjari, 2013, Turgut, 2013, Jalali, 2012).

Цел: Създаване на матрица, наподобяваща вестибуларната анатомична и функционална форма на зъбите, за изследване на промяната в цвета при различните материали за временни конструкции.

Материали и методи: Създаването на матрица за изследване на опитни тела цели да постигне форма, максимално наподобяваща анатомичната и морфологична такава, за да се гарантира достоверност на получените резултати. Поради това се съобразихме с факта, че зъбната повърхност е дъговидна, а не плоска. Така създаденият профил ще се характеризира и с различна дебелина на материала в различните участъци, което се обуславя от спецификата на анатомичната форма на зъба.
За постигане на поставената цел използвахме пластмасови фантомни модели "Frasaco №A-3", а зъбите (в горен десен и долен ляв сегмент) препарирахме като за естетични вестибуларни фасети с дебелина 1,2 мм в областта на шийката, 1,5 мм в тялото на зъба и 2 мм в областта на режещия ръб (при фронталните зъби) и дъвкателната повърхност (при страничните). Оформихме вестибуларен хоризонтален праг със заоблен вътрешен ъгъл. Препарираните зъби на горна и долна челюст са общо 10 на брой и обхващат всички зъбни групи – резци, кучешки, премолари и молари (фиг.1 и фиг.2).

фиг. 1 Препарирани зъби на горен модел

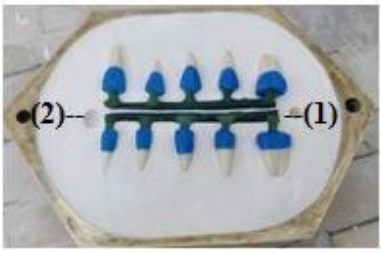
фиг.2 Препарирани зъби на долен модел

Така оформените фасети, възстановихме с моделажен восък „Bredent", съобразявайки се със специфичната анатомия, морфология и функция на всеки зъб според модела на горна и долна челюст (фиг.3 и фиг.4).Двата модела включихме в артикулатор със средни стойности.

фиг. 3 Восъчни фасети на горен модел

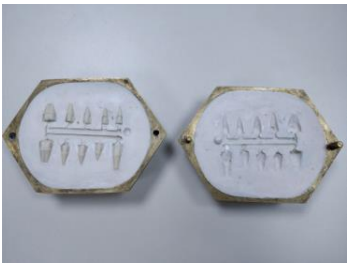
фиг. 4 Восъчни фасети на долен модел

Моделираните от восък пластмасови зъби опаковахме в бронзова кювета с гипс „Shera Pure" супер твърд IV клас. След позиционирането им в кюветата, между двете зъбни редици поставихме цилиндричен восък за оформяне на отливни канали (1), които да послужат за изтичане на излишния материал при пресоване. От двете страни създадохме и водещи улеи (2), които имат ролята на ключ за точното съпоставяне на матрицата и патрицата (фиг.5).



фиг. 5 Опаковани в кювета зъби от двата модела

Опакованата основа на кюветата оставихме за 24ч., спазвайки протокола за работа на фирмата производител, с цел пълно втвърдяване на гипса и постигане на максимални механично-якостни качества. След като изолирахме с изолатор за гипсови повърхности отляхме и контрата. След престой от 48ч., отново съобразявайки се с протокола на фирмата производител, отворихме кюветата и изплавихме восъка (фиг.6).



фиг. 6 Двете части на кюветата след отстраняване на восъка

фиг.7 Правоъгълно оформени гипсови матрици и патрици

Получените форми подложихме на сканиране с лабораторен скенер за създаване на файл за фрезоване по CAD/CAM технологията. Наличният софтуер не позволяваше създаване на модел по тази технология. Файлът послужи за изграждане на модел чрез 3D принтиране. Малкият и сложен дизайн на конфигурацията и налагането на използване на допълнителна механична обработка не ни удовлетвори на настоящия етап. Поради гореописаните трудности изработването на матрица със собствен дизайн се осъществи чрез точно отливане от месинг посредством вакуум.

За целта двете половини на кюветата бяха разделени на две през средата между двете зъбни редици. Получените четири гипсови блокчета бяха оформени в правоъгълна форма с възможно най-минимални размери, без това да уврежда съпоставката помежду им (фиг.7).

С дублирен силикон от всяко блокче се взе отпечатък, съответстващ на негативното и позитивното изображение на бъдещите опитни тела (фиг.8).

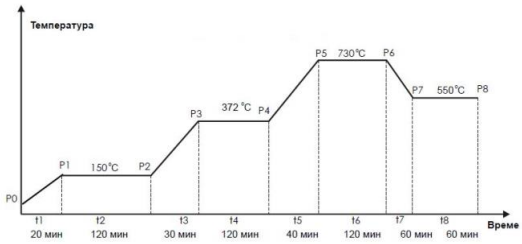
фиг. 8 Дублираните гипсовите матрици от силикон

фиг. 9 Восъчен отпечатък

Силиконовия отпечатък дублирахме с восък (фиг.9). Получената восъчна форма разделихме, зъб по зъб, на 5 малки части, за да избегнем свиване на материала при отливането му и получаване на несъответствия между матрица и патрица (фиг. 10).
При технологията на отливане восъчният модел се поставя в кювета и се опакова със специална опаковъчна маса, представляваща златарски гипс. Изчаква се необходимото време за втвърдяване на гипса, според указанията за работа от фирмата производител, след което се поставя на температурна водна баня на 100°. Восъкът изтича от моделите и се образуват кухини. Кюветата се слага в специална пещ с програмиран терморегулатор (фиг.11). Гипсът се изпича по специална програма в температурният интервал от 150° до 730° (фиг. 12). Тя е осем стъпкова, като първоначално за 20 мин. се достига до 150°, на тази температура се задържа за 120мин. В следващата фаза температурата се покачва за 30 мин. до 370° и отново се задържа за 120мин., след което температурата се вдига до 730° за 40 мин. и след нов престой на тези градуси за 120 мин. започва понижаване на температурата, която за 60 мин. пада до 550°. На тази температура се изважда и се поставя върху предварително стопеният месинг в пещ за топене. Затваря се кюветата с вакуумна чаша и се вакуумира пространството около нея. Обръща се пещта и стопеният материал влиза по каналите в отливката.

фиг.11 Машина за вакуумно леене

фиг. 10 Месинговите матрици



фиг. 12 Програма за изпичане на гипса при вакуумно леене

Резултати и обсъждане: Описаната методика удовлетвори нашите изисквания за гладкост на матрицата, която наподоби желаната от нас форма. Считаме, че създадената от нас матрица се доближава максимално до анатомичната конфигурация на естествените зъби, което ще допринесе за подобрен анализ на промяната в цвета. По технологията на вакуумно леене се получи точен обект, който не изискваше допълнителна намеса като по този начин се гарантира първоначално заложените размери от восък. По отношение на съпоставката не се наложиха корекции. Такива бяха необходими единствено за допълнително оформяна на каналите за изтичане на излишен материал.По така описаната методика получихме 20 опитни тела.

Заключение: Масова практика (стандарт) за изработването на опитните тела е да се използват цилиндрични или плоски такива. Матрица с индивидуален дизайн не е създавана досега у нас, не открихме и в достъпната ни литература. Избраната от нас конфигурация се налага от факта, че за изработването на опитни тела сме предвидили материали, в състава на които, голям процент се заема от неорганични вещества, които се разполагат в органичен матрикс. Съвкупността от различни среди поглъща и отразява в различна степен багрилата и светлината, като по този начин променя цвета на опитните тела.

Настоящата статия е финансирана от вътреуниверситетски проект № НО-14/2018 към МУ-Пловдив.

Библиография:

1. Janani S, P. Muralidhar Reddy, Ramesh TR, et al. Comparative evaluation of color stability of four provisional restorative materials: An invitro study. Annals of Prosthodontics & Restorative Dentistry. 2016 October-December:2(4):115-119
2. Saisadan D, Manimaran P, Meenapriya PK. In vitro comparative evaluation of mechanical properties of temporary restorative materials used in fixed partial denture. J Pharm Bioallied Sci. 2016 Oct;8(Suppl 1):105-109
3.Gujjari AK, Bhatnagar VM, Basavaraju RM. Color stability and flexural strength of poly (methyl methacrylate) and bis-acrylic composite based provisional crown and bridge auto-polymerizing resins exposed to beverages and food dye: an in vitro study. Indian J Dent Res. 2013 Mar-Apr;24(2):172-7
4. Turgut S, Bagis B, Ayaz EA, Ulusoy KU, Altintas SH, Korkmaz FM, Bagis N. Discoloration of provisional restorations after oral rinses. Int J Med Sci. 2013 Aug 30;10(11):1503-9
5. Guler AU, Kurt S, Kulunk T. Effects of various finishing procedures on the staining of provisional restorative materials. J Prosthet Dent. 2005 May;93(5):453-8
6. Jalali H, Dorriz H, Hoseinkhezri F, Emadian Razavi SF. In vitro color stability of provisional restorative materials. Indian J Dent Res. 2012 May-Jun;23(3):388-92
7. Hristov I. Contemporary analysis of soft relining materials and ways to address their disadvantages. 2017:67-68

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЛЕЧЕНИЕ НА ГИНГИВАЛНА РЕЦЕСИЯ СЛЕД ПОСТАВЯНЕ НА ИМПЛАНТ (КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ)

Никола Стаменов*, Иван Начков*

***Катедра „Пародонтология и ЗОЛ“, ФДМ-Пловдив,МУ-Пловдив**

TREATMENT OF GINGIVAL RECESSION AFTER IMPLANT PLACEMNET (CLINICAL CASE)

Nikola Stamenov*, Ivan Nachkov*

***Department of Periodontology and oral diseases, Faculty of dental medicine, Medical University-Plovdiv**

Abstract. Introduction: The recession of the gingiva after implant treatment can cause serious esthetic problems problems to the patient. The “golden standard” for treatment of this problem is coronally advanced flaps and subepithelial connective tissue graft. **Aim:** The improve the esthetics in the area of tooth 11. **Materials and methods:** A 38 years old patient with gingival recession aroung tooth 11. **Results and discussion:** We used subepithelial connective tissue graft and coronally advanced flaps to cover the recession without removal of the abutment. Sometimes it is advisable to use connective tissue gradt prior the implant placement to reduce the risk of gingival recession around it.
Keywords: piercing, complications, periodontal, tongue, abrasion

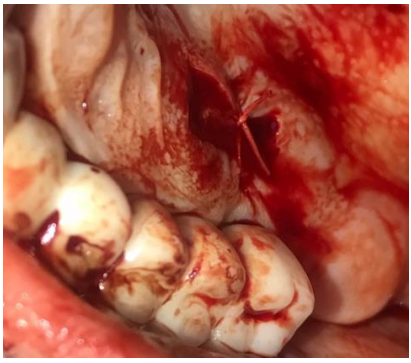
ВЪВЕДЕНИЕ: Рецесията на гингивата често се получава след поставянето на имплантат във фронталния участък на горната челюст. Това води до значителен дискомфорт на пациента по отношение на естетиката. Има описани множество хирургични техники и материали за лечение на гингивални рецесии. Повечето автори днес приемат за „златен стандарт“ лечението на гингивалните рецесии с използването на коронарно позиционирано ламбо и субепителна съединтелно-тъканна присадка (Chenchev, 2015). За да не се получава такава рецесия на гингивата Chung (2011) препоръчва поставянето на субепителна съединително-тъканна присадка при имедиатното заместване на зъб с имплантат (S Chung, 2011).

ЦЕЛ: Да се възстанови естетиката в областта на зъб 11.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: 38 годишен пациент посещава катедра „Пародонтология и ЗОЛ“, ФДМ - Пловдив с оплаквания от оголване на имплантат в областта на зъб 11. (Фиг. 1) Пациентът се надяваше да можем да покрием неестетичната метална част на имплантата и да спрем задълбочаването на процеса на оголване без да сваляме мостовидната конструкция. При клиничния преглед се установи рецесия на гингивата при зъб 11. Той е бил поставен преди около година заедно с други имплантати на горната челюст и 6 месеца по-късно е поставена мостова протеза тип подкова.

Фиг.1

На пациента беше поставена терминална анестезия вестибуларно в областта на имплантата. След това отпрепарирахме ламбо, което да бъде преместено коронарно и да покрие съединително-тъканната присадка (Фиг. 2). След това взехме присадка от небцето (Фиг. 3) и премахнаме епитела и мастната тъкан, за да остане само съединителната тъкан (Фиг. 4), след което с нея покрихме двата имплантата и преместихме коронарно ламбото (Фиг. 5), като използвахме окачени шевове в областта на папилите и о-образни шевове в областта на вертикалните разрези.



Фиг. 2 и 3

Фиг. 4 и 5

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ: Десет дни след хирургичната интервенция пациентът ни посети за сваляне на конците. Имайки предвид сложността на интервенцията резултатът беше много добър, като металната част на импланта вече не беше видима (Фиг. 6).

Фиг. 6

Субепителната съединтелно-тъканна присадка беше поставена, за да се постигне гингивална аугментация и да не прозира металната част на импланта.
На пациента беше обяснено, че по-голям шанс за пълно покритие би имало ако се свали моста и абатмънта и тогава се направи хирургическата интервенция, поради наличието на по-голяма кръвоснабдяваща площ, но пациентът категорично отказа. Той искаше да „направим нещо“ без сваляне на моста.

Няма категорични клинични проучвания, които да фаворизират определени хирургични техники, за покритие на дехисценция около имплантати и аугментиране на кератинизирана гингива. Краткосрочни и дългосрочни резултати от кореновото покритие със съединително-тъканни присадки на интактни корени сочат, че то има тендецния да се подобрява с времето („пълзящ реатачмънт“), както е съобщено от Lee et al. (2002), което обикновено отнема около 9-12 месеца, за да се постигне, но при дехисценция на имплантат, авторът е установил, че този феномен не е характерен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Възстановяването на горната фронтална област на съзъбието с имплантати е от особено значение за естетиката на пациента. Ето защо рецесията на гингивата е недопустимо и с цел предотвратяване на този проблем е добре още при поставянето на импланта да се постави съединтилно-тъканна присадка, която да гарантира достатъчната дебелина на гингивата и намали риска от възникване на рецесия.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Chenchev Iv, D. Neichev, D. Atanasov, R Cholakova. TREATMENT OF GINGIVAL RECESSIONS USING CORONALLY POSITIONED FLAP AND PLATELET-RICH FIBRIN MEMBRANE. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XVIII, ISSN 1311-9427 Medicine and Dental medicine Session, 5-6 November 2015
2. S Chung. Immediate Single Tooth Replacement With Subepithelial Connective Tissue Graft Using Platform Switching Implants: A Case Series,” *Journal of Oral Implantology*, 2011; (37)5
3. Lee E.J., Meraw S.J., Oh T.J., Giannobile W.V., Wang H.L. Comparative histologic analysis of coronally advanced flap with and without collagen membrane for root coverage. J. Periodontol. 2002;73(7):779–788

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ИЗПОЛЗВАНИ КЕРАМИЧНИ СИСТЕМИ В НЕПОДВИЖНОТО ПРОТЕЗИРАНЕ В БЪЛГАРИЯ (АНКЕТНО ПРОУЧВАНЕ)

Елена Василева, Христо Кисов, Рима Атаир, Десислава Макакова-Тилова
Катедра Протетична дентална медицина, Факултет по Дентална медицина, Медицински университет - Пловдив

CERAMIC SYSTEMS USED FOR FIXED PROSTHODONTICS IN BULGARIA (INQUIRY)

Elena Vasileva, Christo Kissov, Rima Atair, Desislava Makakova-Tilova
Department of Prosthetic Dental Medicine
Faculty of Dental Medicine, MU- Plovdiv, Bulgaria

Abstract

The dental ceramic is an inorganic compound with non-metallic properties typically consisting of oxygen and one or more metallic or semi-metallic elements that is formulated to produce whole or part of a ceramic-based dental prosthesis. Ceramic products are obtained from inorganic substances by heating at high temperature. Dental ceramics stands out as a material that covers all the requirements for the making of biocompatible, long lasting and highly aesthetic structures that have passed the test of time. The purpose of this publication is to present information about the different ceramic systems used in the fixed prosthodontics in different cities of Bulgaria. The subjects of the study were 106 practitioners of dental medicine. They were inquired about the ceramic systems, that they use for the production of porcelain fused to metal and all-ceramic restorations (fixed dentures, crowns and veneers). According to the study, porcelain fused to metal restorations are the most commonly used in the daily practice - 87.7%, 57% of all-ceramic crowns and bridges, and veneers - only 18% of respondents. Wide indications of metal-ceramic structures, aesthetics and their relatively affordable price are part of the reasons for their most frequent choice and mass application. According to the survey, a significant proportion of dental practitioners are unaware of the ceramic materials used by the dental technicians they work with. None of the respondents mentioned any laboratory protocol for the making of the restorations.

Key words: ceramic materials, metal-ceramic, all-ceramic, crown, bridge, veneers

Увод

В огромното изобилие от нови и новоизработвани стоматологични материали керамичните системи изпъкват като покриващи във висока степен всички изисквания за изработването на биосъвместими, дълготрайни и високоестетични конструкции, издържали проверката на времето. Под керамика се разбира неорганично, неметално вещество (кристално, полукристално или аморфно) със смесени атомни връзки (ковалентна и йонна). Керамичните изделия се получават от неорганични вещества чрез нагряването им до висока температура а структурата им е съставена от стъкловидна и кристална фаза.(Kissov, 1997)

Керамичните системи, от които се изработват металокерамични или изцялокерамични конструкции, са най-често използваните в ежедневието от лекаря по дентална медицина. Това налага наличието на определен минимум от теоритични познания у практикуващия, които да направляват действията му. Познаването на показанията и противопоказанията на всяка керамична система позволява изработването на конструкции с високи профилактични и естетични качества, и клинична дълготрайност.

Целта на настоящата публикация е да представи данни за използваните керамични системи в неподвижното протезиране в различни градове на България.

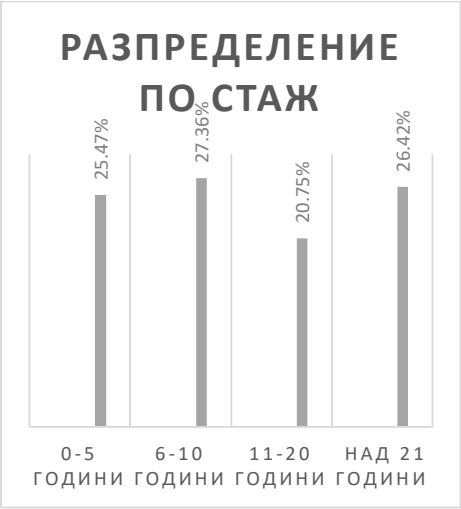
Материали и методи: Обект на наблюдение бяха 106 практикуващи лекари по дентална медицина, които попитахме за керамичните системи, които използват при изработването на металокерамични и изцялокерамични коронки и мостове, и фасети. Проведена бе пряка анонимна анкета по време на национални научни форуми. Участието беше доброволно, подборът е случаен. Събраната първична информация е кодирана, въведена в компютърна база и обработена с помощта на специализирания статистически продукт SPSS, версия 17. За таблична и графична обработка се използват продуктите на Microsoft Office. При статистическата обработка на събраната първична информация са използвани: непараметричен анализ и дескриптивен анализ.

Резултати и обсъждане: Разпределението по пол на взелите участие в анкетното проучване е 51,9% мъже и 48,1% жени. Процентното съотношение по факториален признак „трудов стаж“ е с най-голямо процентно разпределение при лекарите по дентална медицина практикуващи от 6 до 10 години - 27,4%. С близко процентно разпределение са лицата над 21 години стаж - 26,4% и с трудов опит от 0 до 5 години - 25,5%. Най-малка е групата, практикуващи от 11 до 20 години - 20,8%.(Диаграма 1)

По отношение на специализацията преобладават стоматолозите без специалност – 67%, като специалистите по „Протетична дентална медицина“ са 17%.(Диаграма 2)

Разпределение на анкетираните по стаж

Диаграма 1



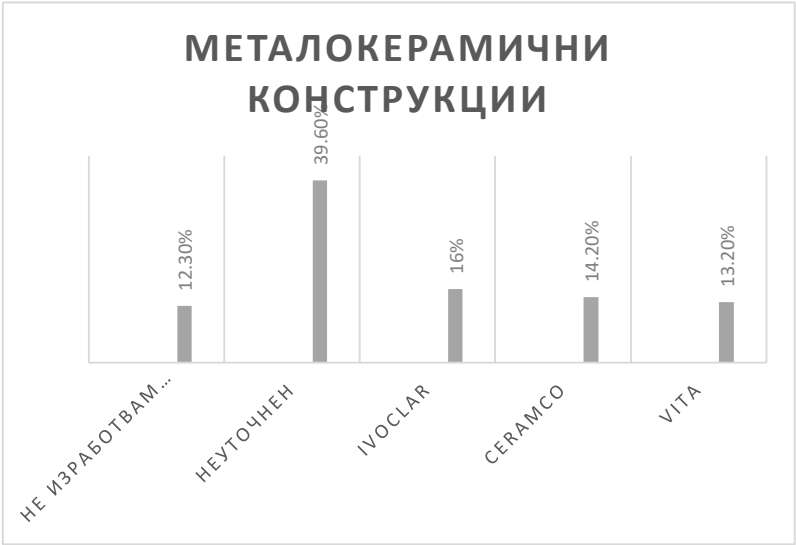
Разпределение на анкетираните по апециалност

Диаграма 2

Беше зададен въпрос на лекарите по дентална медицина за това какъв вид керамика и технология използват при изработването на металокерамични, изцялокерамични коронки и мостове, и фасети.

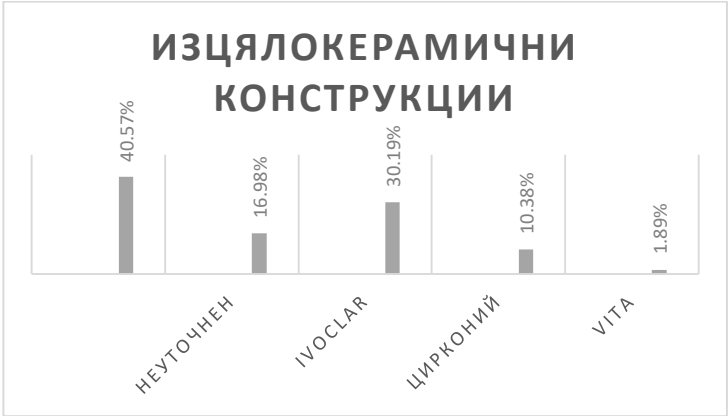
По отношение на това дали изработват металокерамични конструкции 12,3% от анкетираните отговориха, че не изработват в практиките си такива. Това са основно колеги от по-малките градове. 39,6% от анкетираните изпработват такива протезни възстановявания, но не са запознати с вида на керамичната система, с която зъботехникът им работи. 16% от анкетираните работят с керамиката на фирма Ivoclar, 14,2% – Ceramco, 13,2% – Vita и 4,7% - Hera Ceram.(Диаграма 3)

Диаграма 3. - Използвани керамични системи за металокерамични конструкции



По отношение на изработването на изцялокерамични коронки и мостове, 43% от анкетираните отговарят, че не поставят такива конструкции. 18% от анкетираните не съобщават марката на керамиката, с която работят. 30,2% използват продуктите на фирма Ivoclar, 10,4% изработват изцялокерамични коронки и мостове от цирконий, а 1,9% работят с продуктите на Vita.(Диаграма4)

Диаграма 4. - Използвани керамични системи за изцялокерамични конструкции



82% от анкетираните лекари по дентална медицина не изработват фасети в практиките си. 14,2% използват керамичните продукти на фирма Ivoclar, 1,9% - на Heraceram, а 0,9% – на Vita. 5,7% от анкетираните не съобщават марката на керамиката, която използват при изработването на фасети.(Диаграма 5)

Диаграма 5**. -** Използвани керамични системи за изработване на фасети

Заключение: Разнообразието от керамични системи на пазара изисква от лекарите по дентална медицина наличието на определени познания за показанията и технологията им, за да могат да направят подходящия избор на керамика отговарящ за всеки конкретен клиничен случай. Широките показания на металокерамичните конструкции, естетиката и относително достъпната им цена са част от причините за най-честия им избор и масовото приложение. Според проведеното анкетно проучване значителна част от лекарите по дентална медицина не са запознати с керамичните материали, използвани от зъботехниците, с които работят. Нито един от анкетираните не споменава технологията, по която се изработват конструкциите в зъботехническата лаборатория.

Много малка част от стоматолозите в България изработват фасети. Информацията за клиничния и лабораторния протокол на фасетните възстановявания датира у нас още от началото на 90-те години на миналия век.(Kissov, 2008) Въпреки това все още не е

настъпила достатъчна промяна в клиничното мислене на стоматолозите, за да приемат това ново предизвикателство. Финансовото положение на пациентите в България е друг фактор, който все още задържа клиничното налагане на тези контрукции.

Библиография:

1. Kissov, Chr. Dental ceramics. Part I. Main principles, materials and instruments. Index, Sofia, 1997 (Bulgarian)
2. Kissov, Chr. Ceramic laminate veneers. Clinical and laboratory protocol. Continuous improvement EOOD, 2008 (Bulgarian)

Адрес за кореспонденция: д-р Елена Василева, ФДМ, МУ – Пловдив, e-mail: ellikvass@gmail.com

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

КЛАСИЧЕСКИ МЕХАНИЧНО-ХИМИЧНИ И ХИРУРГИЧНИ РЕТРАКЦИОННИ ТЕХНИКИ, ИЗПОЛЗВАНИ В НЕПОДВИЖНОТО ПРОТЕЗИРАНЕ

Рада Казакова[1], Христо Кисов[1], Георги Томов[2], Ангелина Влахова[1], Мария Димитрова[3], Рангел Тодоров[4], Стефан Златев[1]
1МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра Протетична дентална медицина
2МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра Пародонтология и заболявания на оралната лигавица
3МУ – Пловдив, Факултет по обществено здраве, Катедра Социална медицина и обществено здраве
4МУ – София, Факултет по дентална медицина, Катедра Протетична дентална медицина

CLASSICAL MECHANO-CHEMIVAL AND SURGICAL RETRACTION TECHNIQUES, USED IN FIXED PROSTHOTONTICS

Rada Kazakova[1], Christo Kissov[1], Georgi Tomov[2], Angelina Vlahova[1], Maria Dimitrova[3], Rangel Todorov[4], Stefan Zlatev[1]
1MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Prosthetic Dentistry
2MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Periodontology and Oral Mucosal Diseases
3MU – Plovdiv, Faculty of Public Health, Department of Social Medicine and Public Health
4MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Prosthetic Dentistry

Abstract: The retraction methods are divided into two main groups – classical mechano-chemical and surgical. The first one includes the single-cord and the double-cord technique, whereas the second on includes electrosurgery, rotary curettage, and laser retraction.

Key words: retraction, classical retraction, single-cord, double-cord, electrosurgery, rotary curettage, laser retraction

От изключителна важност за клиницистите е тяхното добро познаване на различните методи за гингивална ретракция преди снемане на отпечатък. От правилниия подбор на метод за обратимо избутване (класически механично-химични) или отнемане на вътрешната стена на сулкусния епител (хирургични) в зависимост от клиничния случай зависи точността на бъдещата протезна конструкция. Ретракционните методи се разделят на

две големи групи – **класическа механично-химична ретракция** и **хирургична ретракция.**

Механично-химичната ретракция включва техниката с един конец и тази с два конеца.

Ретракционната техника с един конец е показана, когато се снема отпечатък за малък брой препарирани зъби със здрави гингивални тъкани и липса на хеморагия. Това е най-лесната техника и се прилага, когато препарационните граници са на или над нивото на венеца или когато сулкусът не е достатъчно дълбок, за да има възможност за поставяне на втора корда. Единична, предварително напоена с хемостатично вещество корда, се поставя в сулкуса. Тя може да се отстрани точно преди снемане на отпечатъка или да се остави в сулкуса, за да контролира кървенето и гингивалната кревикуларна течност. Постигат се отлични резултати, когато меките тъкани поддържат своето латерано избутване и препарационната граница е видима след избутването на тъканите. Ако тъканите колабират върху конеца и не позволяват да има визуален достъп до препарационната граница, се постига неточен окончателен отпечатък, с възможно разкъсване в тези области. В такива случаи някои клиницисти препоръчват използването на електрохирургия, за да се изреже колабиралата тъкан, пречеща на достъпа до препарационната граница (9, 18).

Техниката с два конеца е показана, когато се снемат отпечатъци от единични или множество препарирани зъби. Въпреки че се изисква допълнително време, за да се постави втория конец и е налице риск да се предизвика гингивална травма, много клиницисти я прилагат успешно в своите практики (18). Тази техника е полезна, когато препарационната граница е разположена достатъчно под гингивалния ръб, така че да има възможност да се поставят две корди в сулкуса. Ефективна е също, когато меките тъкани обгръщат едната корда и не поддържат латералното избутване. Кордата с по-малък диаметър, предварително напоена в хемостатичен медикамент, се поставя на дъното на сулкуса, за да се избегне хеморагия и изтичане на течности. Втората корда с по-голям диаметър и също импрегнирана с хемостатично вещество, се поставя в сулкуса върху другата. Кордата с малък диаметър остава на мястото си по време на снемането на отпечатъка, за да се възпрепятства колабирането на гингивалните тъкани, да се контролира хеморагията и да се намали разкъсването на отпечатъчния материал (327). Втората корда се отстранява преди снемане на окончателния отпечатък, докато тази с по-малкия диаметър се оставя в сулкуса по време на манипулацията.

При **хирургичната ретракция** се извършва дилатиране на тъканите и създаване на гингивален улей или бразда (от английски – “troughing”; “a trough” – падина, улей). Това е тясното място между гингивалния сулкус и прилежащия емайл на зъба. (14) Тя включва електрохирургията, маргинално-ротативния кюретаж и лазерната ретракция.

Ретракцията с **електрохирургия** се използва самостоятелно или в съчетание с механично-химичната ретракция. (18) Тя се прилага с цел ексцизия на хиперпластични тъкани, разкриване на гингивалните краища и предотвратяване на кървенето. (15) Използва се също за разширяване на гингивалния сулкус без намаляване височината на свободния гингивален ръб, за да може отпечатъчният материал да достигне препарационната граница и да отпечата и зъбната структура апикално на нея. Способства се също за отстраняването на отпечатъка след полимеризация без неговото разкъсване.

Целта на електрохирургичната ретракция е да отстрани няколко слоя клетки от вътрешното покритие на гингивалния сулкус, осигурявайки избутване на тъканите. (15) Изискват се внимателен подбор на пациентите и цялостен преглед на общомедицинската история на заболяването, когато се планира електрохирургия. Въпреки че новите поколения пейсмейкъри и сърдечни дефибрилатори са защитени с електрични филтри и отклоняващи системи за откриване и пренасочване на неподходящ електрически ток. (11, 15, 18), използването на електрохирургия е силно противопоказно при такива пациенти. Създаденото електромагнитно взаимодействие може да застраши живота им. Освен това

електрохирургията трябва да се използва предпазливо в естетичните зони поради риск от непредсказуемо зарастване.

Изразяват се опасения относно ефекта на електрохирургията върху пулпата, когато електродите са в контакт с метално възстановяване. Някои автори откриват, че ще има нежелани ефекти върху пулпните и пародонталните тъкани, ако електродите са в продължителен контакт с метални възстановявания. (11, 15, 18) Други усложнения, асоциирани с неподходящ избор на метод на работа с електроскалпели, включват – РГ, тъканна некроза и/или загуба на тъканни очертания. Когато се използва компетентно и внимателно, електроскалпелът няма нежелани ефекти върху оздравяването. (11, 15, 18) Многократната употреба на електрода в една и съща област предизвиква сериозно тъканно увреждане. Ето защо е силно препоръчително да се ограничи употребата на електроскалпела до свободните гингивални тъкани. Повечето изследователи установяват, че меките тъкани се възстановяват до първоначалния си вид в рамките на 7 до 10 дни, без значителна загуба на гингивална височина. (11, 15) Постоперативно пациентите могат да претърпят минимална ретракция на гингивалния ръб (0.5 – 1.0 mm) (102, 176), както и лека болка след употребата на електроскалпел. (11, 15, 18)

Маргинално-ротативният кюретаж се препоръчва от някои клиницисти като алтернатива на електрохирургията. Когато се избира тази техника, е важно свободната гингива да не е възпалена, да е с приемлива ширина на маргиналната гингива и висока степен на кератинизация. (11) Маргинално-ротативният кюретаж, подобно на електрохирургията, отстранява вътрешния епител на гингивалния сулкус, заедно с част от подлежащата съединителна тъкан. (12) Резултатите след заздравяването са в известна степен трудно предсказуеми. Въпреки това, в сравнение с електрохирургията, маргинално-ротативният кюретаж не показва значителна разлика в отговора на тъканта както клинично, така и хистологично. (12) Постига се цялостно оздравяване на тъканите за 10 дни. Съществуват и противоположни мнения, а именно, че кюретажът с ротативен инструмент е по-вероятно да предизвика рецесия в сравнение с електрохирургията (гингивалната рецесия е най-голяма с ротативен инструмент, минимална – с електрохирургия и липсва – с ретракционна корда). (9, 11, 18) Авторите не препоръчват маргинално-ротативния кюретаж като ретракционна техника в която и да е област, където промяната в позицията на гингивата би имала негативен естетичен резултат.

Лазерно-асистираната ретракция предлага на клинициста алтернативна техника за ретракция. Лазерът е устройство, което генерира интензивен високоенергиен лъч от кохерентна монохроматична светлина, която се преобразува в термична енергия (топлина) при навлизане в тъканите. Резултатът е изпаряване или аблация на целевата тъкан, следователно контролирана коагулация и увеличена хемостаза. Диодните лазери се използват най-често за тъканна ретракция, поради тяхната къса дължина на вълната (в близкия инфрачервен спетър). За ретракция могат да се изполват и други видове лазери: CO_2, Nd:YAG и Er:YAG (5, 6, 10, 11). Използването на лазер води до минимална или липсваща постоперативна болка и може понякога да се прилага селективно без анестезия. Лазерите ретрахират гингивалните тъкани и резултатът е по-малко кървене и гингивална рецесия. Лазерът предизвиква по-малко хеморагия и възпаление, както и ускорено и безболезнено гингивално оздравяване. (10)

Предсказуемо оздравяване без колатерални увреди може да настъпи, когато се използват точната дължина на вълната за съответната тъкан и минимална мощност. Няма опасност от засягане на биологичната ширина, освен в случаи с хронично възпаление на пародонта. (7, 8, 17) Това позволява да се изработят точни и прецизно пасващи бъдещи конструкции, независимо от материала им. (1, 2, 3, 4, 16) Осигурява термална почивка на тъканта и се избягва получаването на нагар и овъгляване.

Познаването както на класическите, така и на по-непопулярните хирургични методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък, дава възможност на клиницista да избере подходящия метод в зависимост от клиничната ситуация.

Библиография:

1. Георгиев Ж., А. Влахова, Св. Александров, Св. Савтова, В. Кузманова. Изследване предпочитания тип конструкции от полиетертеркетон (PEEK) сред лекарите по дентална медицина в България. СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНСКА НАУКА, бр. 3, 2017, 71-75 стр.
2. Георгиев Ж., А. Влахова, Св. Александров, Св. Стефанова, И. Узунова. Изследване сред лекарите по дентална медицина в България на възможността от полиетеретеркетон (PEEK) да изместят металокерамичните или изцялокерамичните възстановявани, СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНСКА НАУКА, бр. 3, 2017, 66-70 стр.
3. Керамични фасети – Акцент върху планиране и подготовка. С. Александров, Г. Тодоров, Д. Димитров, Ст. Янков, Ст. Христов. Сборник Научни Трудове, Юбилейна научна сесия „45години факултет по дентална медицина Пловдив, 2015г.
4. Комбиниран метод за моделиране и изграждане на венечни епитези. С. Александров, В. Александрова, А. Влахова, Р. Казакова, Ст. Янков, Д. Димитров. СУБ – Пловдив, том. 15, 2014г.
5. Начков, И., П. Загорчев, М. Денчева, Н. Стаменов, Г. Томов. Разпределение на температурата в и около титаниеви импланти по време на ирадиация с Er:YAG лазер (лабораторно изследване). Научни трудове на СУБ – Пловдив, Серия Г – Медицина, фармация и дентална медицина, 2016, том XIX, 94-97.
6. Начков, И., П. Загорчев, М. Денчева, С. Христова, Г. Томов, Н. Стаменов. Промени на температурата и коефициента на поглъщане на енергията по време на лазерно облъчване на титанови импланти. Сравнителен анализ. Научни трудове на СУБ – Пловдив, Серия Г – Медицина, фармация и дентална медицина, 2017, том XXI, 192-198.
7. Стаменов, Н., Е. Попова. Биологична ширина в денталната практика. Съвременна стоматология. 2018, 49, 28-41
8. Стаменов, Н., И. Начков, Е. Попова. Биологична ширина в денталната имплантология. Съвременна стоматология. 2018, 49, 42-57.
9. Carranza, NTK. Carranza's clinical periodontology. 11th Edition. Mosby Elsevier, 2012, pp 12-33.
10. Convissar, RA. Principles and practice of laser dentistry. Ed. 2. Elsevier Mosby, 2015.
11. Hansen PA, DE Tira, J. Barlow. Current methods of finish-line exposure by practicing prosthodontists. J Prosthodont, 1999, 8:163–70.
12. Kamansky, FW, TR Tempel, AC Post. Gingival tissue response to rotary curettage. J Prosthet Dent, 1984, 52:380–3.
13. La Forgia, A. Mechanical-chemical and electrosurgical tissue retraction for fixed prosthesis. J Prosthet Dent, 1964,14:1107–14.
14. Meriam-Webster's medical dictionary. Dictionary.com; http://dictionary.reference.com/browse/gingivaltroughs, October, 2008.
15. Podshadley, AG, HC Lundeen. Electrosurgical procedures in crown and bridge restorations. J Am Dent Assoc, 1968, 77:1321–6.
16. Possible application of BIOHPP in prosthetic dentistry. J. Georgiev, A. Vlahova, H. Kissov, S. Aleksandrov, R. Kazakova. Journal of IMAB 2018 Jan-Mar;24(1)
17. Stoykova, M., N. Musurlieva, D. Boyadzhiev. Risk factors for development of chronic periodontitis in Bulgarian patients (pilot research). Biotechnology & Biotechnological Equipment, 2014, 28 (6):1150-1154.
18. Wassell. RW, D. Barker, AW Walls. Crowns and other extra-coronal restorations: impression materials and technique. Br Dent J, 2002, 192:679–90.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР НА ОЗДРАВИТЕЛНИЯ ПРОЦЕС СЛЕД КОНВЕНЦИОНАЛНА И ЛАЗЕРНА ГИНГИВЕКТОМИЯ

Рада Казакова[1], Христо Кисов[1], Георги Томов[2], Ангелина Влахова[1], Мария Димитрова[3], Рангел Тодоров[4], Стефан Златев[1], Йосиф Станев[1]
1МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра Протетична дентална медицина
2МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра Пародонтология и заболявания на оралната лигавица
3МУ – Пловдив, Факултет по обществено здраве, Катедра Социална медицина и обществено здраве
4МУ – София, Факултет по дентална медицина, Катедра Протетична дентална медицина

LITERATURE REVIEW OF THE HEALING PROCESS AFTER CONVENTIONAL AND LASER GINGIVECTOMY

Rada Kazakova[1], Christo Kissov[1], Georgi Tomov[2], Angelina Vlahova[1], Maria Dimitrova3, Rangel Todorov[4], Stefan Zlatev[1], Josif Stanev[1]
1MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Prosthetic Dentistry
2MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Periodontology and Oral Mucosal Diseases
3MU – Plovdiv, Faculty of Public Health, Department of Social Medicine and Public Health
4MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Prosthetic Dentistry

Abstract: The initial tissue response after conventional gingivectomy is forming a coagulum. The total healing process lasts two weeks, whereas the final restoration of the epithelium takes about a month. The healing process when using a laser device is per secundam intentionem. It is faster and more predictable than the conventional one.

Key words: healing, laser, gingivectomy, per secundam intentionem

Първоначалният отговор след гингивектомия с традиционни инструменти е формирането на защитен кръвен коагулум. Налично е остро възпаление с некроза. Коагулумът се замества от гранулационна тъкан. На **24 час** нараства броят на нови съединителнотъканни клетки, предимно ангиобласти, под повърхностния слой от възпалена и некротична тъкан. До **третия ден** в зоната се разполагат множество фибробласти. Силно васкуларизираната гранулационна тъкан се разраства коронарно, създавайки нов свободен гингивален ръб и сулкус. Капилярите, образувани от кръвните клетки в периодонталния лигамент, мигрират в гранулационната тъкан и **в рамките на 2 седмици** се свързват с гингивалните кръвоносни съдове.

След 12 до 24 часа епителните клетки по краищата на раната започват да мигрират върху гранулационната тъкан, отделяйки я от контаминирания повърхностен слой на коагулума. Епителната активност по краищата достига своя максимум на 24 до 36 час.

Образуват се нови епителни клетки от базалните и дълбоките спинални слоеве на епителните краища на раната и мигрират върху фибринозния слой на раната, който на по-късен се резорбира и се замества от легло от съединителна тъкан. Епителните клетки се свързват със субстрата с помощта на хемидесмозоми и нова базална ламина.

След 5 до 14 дни повърхностната епителизация е завършила. По време на първите 4 седмици след гингивектомия кератинизацията е по-слаба, отколкото преди резекцията. Пълното възстановяване на епитела отнема около **1 месец**. Вазодилатацията и васкуларитетът започват да намаляват след 4 ден от оздравяването и са най-близки до нормалните на 16 ден. Пълното възстановяване на съединителната тъкан отнема **7 седмици**.

Количеството кревикуларна течност е първоначално увеличено след гингивектомия и намалява с настъпване на оздравителния процес. Максимумът се достига след 1 седмица, което съвпада с времето на най-силно възпаление.

Въпреки че тъканните промени, които настъпват при оздравителния процес след гингивектомия, са еднакви при всички индивиди, времето, необходимо за пълно оздравяване, **варира** значително. То зависи от областта на инцизираната тъкан и взаимодействието с локално възпаление и дразнене – например при наличние гингивит или хроничен пародонтит. (Stoykova, M. et al, 2014) (18) При пациентите с физиологично меланотична гингива пигментацията е намалена след оздравяване на гингивата. (Carranza, NTK, 2012) (3)

Когато меките тъкани се инцизират с лазер (при правилен подбор на дължината на вълната и настройките на мощността), оздравяването се означава като спокойно. Почти винаги се избягва нуждата от превръзки или шевове. Независимо от дължината на вълната оздравяването при лазера е **per secundam intentionem** (от латински – „вторично“), ето защо е невъзможно да се насложат точно срезните ръбове като при първоначалния им изглед. (Nanami, T. et al., 1993) (14) Важно е да се отбележи феномена на липса на контаминиране с бактерии, дължащ се на бактерицидния ефект на лазера. (Kaminer, R. et al, 1990) (11) Съществува защитен слой от плазмен коагулум и кръвни продукти – здрав повърхностен филм, който позволява да се осъществи **ранно оздравяване** в подлежащите слоеве. (Nanami, T. et al., 1993) (13) Изследвания показват, че при използването на по-дълги дължини на вълната липсва подреждане на фибробластите по срезната линия, като е налице и редукция на свиването на тъканите при зарастване. (Fisher, SE et al., 1983) (6) Такива находки се потвърждават и от клиничните наблюдения и са от полза при определяне на нивото на гингивалния ръб на корона или фасета.

По-късите дължини на вълната (488 – 1064 nm) взаимодействат с протеиновите компоненти, предизвиквайки денатурация и дезинтеграция на дълговерижните молекули. (Nachkov et al., 2016; Nachkov et al., 2017; Stamenov et al., 2018) (12, 13, 16) Това води до свиване на тъканите, задържане и локално провеждане на топлината, докато дългите вълни предизвикват обширно разрушение чрез изпаряване на водата. При напречен срез профилът на получената при изрязване цепнатина е почти сферична при късите вълни, и тясна, с форма на “V” – при дългите. (Fisher, JC et al., 1992) (5)

При късите вълни топлината се провежда и натрупва в тъканта, което води до колатерални нежелани промени, често под формата на оток. Това е от особено значение, когато тънките тъканни компоненти лежат върху по-дълбока, нецелева тъкан (например тънка лигавица върху алвеоларна кост).

При дългите вълни разпределението на топлината се постига чрез изпарение далеч от мястото на инцизия. Има по-малък риск от дълбоки топлинни ефекти, но по-голям риск от разкъсване на тъканта поради изпарението на водата.

Различните режими на работа с лазери влияят съществено на желаното взаимодействие лазер-тъкан и топлинната релаксация. При неспазване на препоръчаните

техники за работа настъпва овъгляване, когато температурата надхвърли 200ºC. Въглеродът абсорбира всички дължини на вълната, което води до локално натрупване на топлина и последващи увреждания. (Janda, P. et al., 2003) (9) При поява на нагар трябва да се използва периодично навлажнена марля.

По време на всяка резективна процедура, която засяга гингивалния сулкус, е необходима адекватна защита на зъба или импланта. При по-късите вълни може да се очаква напукване и овъгляване, а при дългите – допълнително изпарение на твърдите тъкани. Следователно с използването на подходяща бариера (пластмасов инструмент, метална матрица) в гингивалния сулкус се избягват нежеланите последици. Това е особено важно при безконтактен режим, като при CO_2 лазерите. (Parker, S., 2004) (15)

Предсказуемо оздравяване без колатерални увреди може да настъпи, когато се използват точната дължина на вълната за съответната тъкан и минимална мощност. Това позволява да се изработят точни и прецизно пасващи бъдещи конструкции, съобразени с биологичната ширина, независимо от материала им. (Alexandrov, S. et al, 2014; Alexandrov, S. et al., 2015; Georgiev, J. et al., 2017; Georgiev, J. et al., 2017; Georgiev, J. et al., 2018; Nachkov, I. et al, 2016; Nachkov, I. et al, 2017; Stamenov, N. et al., 2018; Stamenov, N. et al., 2018) (1, 2, 7, 8, 9 12, 13, 16, 17) Осигурява термална почивка на тъканта и се избягва получаването на нагар и овъгляване.

Библиография:

1. Alexandrov, S., G. Todorov, D. Dimitrov, S. Yankov, S. Hristov. Keramichni faseti – accent vyrhu planirane i podgotovka. Sbornik nauchni trudove, Jubileina naucha sesiya “45 godini fakultet po dentalna medicina”, Plovdiv, 2015.
2. Alexandrov, S., V. Alexandrova, A. Vlahova, R. Kazakova, S. Yankov, D. Dimitrov. Nauchni trudove na SUB – Plovdiv, Seriq G – Medicina, farmaciq i dentalna medicina, 2014, tom 15.
3. Carranza, NTK. Carranza’s clinical periodontology. 11th Edition. Mosby Elsevier, 2012, pp 12-33.
4. Convissar, RA. Principles and practice of laser dentistry. Ed. 2. Elsevier Mosby, 2015.
5. Fisher, JC. Photons, physiatrics, and physicians: a practical guide to understanding laser light interaction with living tissue, part I. J Clin Med Surg, 1992, 10(6):419-26.
6. Fisher, SE, JW Frame, RM Browne, RM Tranter. A comparative histological study of wound healing following CO2 laser and conventional surgical excision of canine buccal mucosa. Arch Oral Biol, 1983, 28(4):287-91.
7. Georgiev, J., A Vlahova, S. Alexandrov, S. Savtova, V. Kuzmanova. Izsledvane predpochitaniya tip konstrukciya ot polietereterketon (PEEK) sred lekarite po dentalna medicina v Bulgaria. Syvremenna medicinska nauka, 2017, 3:71-75.
8. Georgiev, J., A. Vlahova, H. Kissov, S. Aleksandrov, R. Kazakova. Possible application of BIOHPP in prosthetic dentistry. Journal of IMAB 2018 Jan-Mar;24(1)
9. Georgiev, J., A. Vlahova, S. Alexandrov, S. Stefanova, I. Uzunova. Izsledvane sred lekarite po dentalna medicina v Bulgaria na vuzmojnostta ot polietereterketon (PEEK) da se izmestyat metalokeramichnite ili izcyalokeramichnite vyzstanovyavaniya. Syvremenna medicinska nauka, 2017, 3:66-70.
10. Janda, P., R. Sroka, B. Mundweil, CS Betz, R. Baumgartner, A. Leunig. Comparison of thermal tissue effects induced by contact application of fiber guided laser systems. Lasers Surg Med, 2003, 33(2):93-101.
11. Kaminer, R., C. Liebow, JE III Margarone, JJ Zambon. Bacteriemia following laser and conventional surgery in hamsters. J Oral axillofac Surg, 1990, 48(1):45-8.
12. Nachkov, I., P. Zagorchev, M. Dencheva, N. Stamenov, G. Tomov. Razpredelenie na temperaturata v I okolo titanievi implanti po vreme na iradiaciya s Er:YAG lazer

(laboratorno izsledvane). Nauchni trudove na SUB – Plovdiv, Seriq G – Medicina, farmaciq i dentalna medicina, 2016, XIX:94-97.
13. Nachkov, I., P. Zagorchev, M. Dencheva, S. Hristova, G. Tomov, N. Stamenov. Promeni na temperaturata i koeficienta na poglyshtane na energiyata po vreme na lazerno oblychvane na titanovi implanti. Sravnitelen analiz. Nauchni trudove na SUB – Plovdiv, Seriq G – Medicina, farmaciq i dentalna medicina, 2017, XXI:192-198.

14. Nanami, T., H. Shiba, S. Ikeuchi, T. Nagai, S. Asanami, T. Shibata. Clinical applications and basic studies of laser in dentistry and oral surgery. Keio J Med, 1993, 42(4):199-201.
15. Parker, S. The use of lasers in fixed prosthodontics. Dent Clin N Am, 2004, 48:971-998.

16. Stamenov, N., E. Popova. Biologichna shirina v dentalnata praktika. Syvremenna stomatologiya, 2018, 49:28-41.
17. Stamenov, N., I. Nachkov, E. Popova. Biologichna shirina v dentalnata implantologiya. Syvremenna stomatologiya, 2018, 49:42-57.
18. Stoykova, M., N. Musurlieva, D. Boyadzhiev. Risk factors for development of chronic periodontitis in Bulgarian patients (pilot research). Biotechnology & Biotechnological Equipment, 2014, 28 (6):1150-1154.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПОСТРЕТРАКЦИОННИТЕ ПРОМЕНИ ВЪВ ВИСОЧИНАТА НА ГИНГИВАТА СЛЕД ПРИЛОЖЕНИЕ НА КЛАСИЧЕСКИ МЕХАНИЧНО-ХИМИЧНИ РЕТРАКЦИОННИ МЕТОДИ

Рада Казакова[1], Христо Кисов[1], Георги Томов[2], Ангелина Влахова[1], Мария Димитрова[3], Рангел Тодоров[4], Стефан Златев[1]
1МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра Протетична дентална медицина
2МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра Пародонтология и заболявания на оралната лигавица
3МУ – Пловдив, Факултет по обществено здраве, Катедра Социална медицина и обществено здраве
4МУ – София, Факултет по дентална медицина, Катедра Протетична дентална медицина

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE POSTRETRACTIONAL CHANGES IN THE GINGIVAL HEIGHT AFTER APPLICATION OF CLASSICAL MECHANO-CHEMICAL RETRACTION METHODS

Rada Kazakova[1], Christo Kissov[1], Georgi Tomov[2], Angelina Vlahova[1], Maria Dimitrova[3], Rangel Todorov[4], Stefan Zlatev[1]
1MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Prosthetic Dentistry
2MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Periodontology and Oral Mucosal Diseases
3MU – Plovdiv, Faculty of Public Health, Department of Social Medicine and Public Health
4MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Prosthetic Dentistry

Abstract:

Introduction: Nowadays, there is a variety of different retraction methods. Dentists must be well informed about them, so that they can choose the proper one according to the clinical case.

The aim of the current study is to compare the postretractional changes in the gingival height after 3 classical mechano-chemical retraction methods – a retraction cord, Expasyl retraction paste, Astringent retraction paste.

Material and methods: The gingival height of 263 teeth was measured the first and the second week after retraction.

Results: There is practically a lack of recession of the gingiva the first and the second week after the retraction.

Conclusion: The 3 different mechano-chemical retraction methods are safe to be used in the dental practice.

Key words: classical retraction, mechano-chemical retraction, retraction cord, retraction paste

Въведение: Прецизността на отпечатъка при неснемаемото протезиране, както и точността на бъдещата протезна конструкция зависят основно от правилното избутване или отнемане на вътрешната стена на сулкусния епител. По този начин се добива информация за препарационната граница и профила на изникване на зъба. Ето защо от изключителна важност да се направи сравнителна оценка на различните методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък.

Целта на настоящото проучване е да се извърши сравнителен анализ на постретракционните промени във височината на гингивата след приложението на три различни вида класически механично-химични ретракционни метода.

Материал и методи: Проведено е клинично (рандомизирано) изследване тип „split mouth design“, при което съзъбието се разделя на четири квадранта, като гингивалната ретракция на срещуположните квадранти се извършва с един от анализираните шест вида методи: механично-химични (три класически подхода) или хирургични (три подхода). Изборът с кой ретракционен метод ще се ретрахира даден квадрант е извършен на случаен принцип. Използваните класически ретракционни методи са:

1.Ретракционни конци Elite cord (Zhermack) с пет различни дебелини (000, 00, 0, 1, 2) в зависимост от дълбочината на сулкуса, напоени в 5% разтвор на алуминиев хлорид;

2. Ретракционна паста Expasyl (Pierre Rolland);

3. Ретракционна паста Astringent Paste (3M ESPE).

Изследвани са 23 пациента (зъбите са общо 263), подлежащи на неснемаемо протезиране в Катедра Протетична дентална медицина, ФДМ – Пловдив. Участниците са здрави пациенти, които се нуждаят от възстановяване с корони и мостове. Изследваните са предварително инструктирани за поддържане на добра орална хигиена. Първото посещение включва препариране на зъбите и снемане на отпечатък, като препарационната граница е подвенечна-дъговидна, разположена на 0,5 mm апикално от гингивалния ръб. Изработени и циментирани са временни корони от композитен материал.

В проучването се измерва разстоянието от свободния гингивален ръб до центъра на окръжност, направена с помощта на кръгъл борер с диаметър 0.08 mm, разположена по вестибуларната повърхност на измервания зъб. Правят се три измервания по сканирани гипсови модели, отлети от отпечатъци:

I-^{во} измерване – непосредствено след ретракцията – стойността се приема за 0;

II-^{ро} измерване – една седмица след процедурата;

III-^{то} измерване – две седмици след това.

Прави се оценка на възстановяването на гингивата или евентуалното ѝ отдръпване (възникване на РГ) в двата постретракционни етапа на измерването. Получените средни стойности на височината на гингивата при всеки отделен ретракционен метод се съпоставят.

Изследването е одобрено със становище на Комисия по Научна етика към Медицински Университет – Пловдив, вх. № Р-7350/01.10.2015. Пациентите подписват информирано съгласие и получават формуляр, в който се запознават с изследването и възможните рискове.

Отчетената гингивална височина (mm) с CAD/CAM скенер Trios на 3Shape се регистрира и чрез фотодокументиране, като снимковият материал е анализиран според изследваните променливи. Получените осреднени данни (от трикратното измерване на височината на гингивата) за първата и втората седмица и факторните променливи са нанесени в електронни таблици за последваща статистическа обработка.

Статистически методи: Статистическите методи са осъществени със статистическа програма SPSS ver. 19, като резултатите се приемат за статистически значими при ниво на значимост α<0,05.

Приложени статистически анализи:

- Дескриптивен анализ за описване на структурата на дадените променливи;
- X^2-анализ (Chi-squared test) за установяване на зависимости между качествени променливи;
- U-критерий на Mann-Whitney за сравнение между две извадки, при които разпределението на количествените променливи не е нормално;
- Графичен анализ за онагледяване на получените резултати.

Резултати и обсъждане: Средната стойност на измерената рецесия на гингивата при първото измерване (първата седмица след ретракцията) за класическите механично-химични методи е 0,011±0,17 mm, а през втората седмица след ретракцията – 0,02±0,13 mm. На таблица 1 са представени средните стойности на височината на гингивата в зависимост от приложения метод.

Табл. 1. Измерени средни стойности на гингивална височина в зависимост от всеки приложен метод.

Приложени методи		Стойности първа седмица след ретракцията	Стойности втора седмица след ретракцията
Ретракционна корда, напоена с 5% разтвор на алуминиев хлорид	Средна (mm)	**-0,148**	**-0,124**
	Бр.	42	42
	Ст.отклонение	0,185	0,167
Expasyl – ретракционна паста, съдържаща каолин и 15% алуминиев хлорид	Средна (mm)	**0,116**	**0,057**
	Бр.	**43**	**43**
	Ст.отклонение	0,110	0,056
Astringent Paste – ретракционна паста, съдържаща 15% алуминиев хлорид	Средна (mm)	**0,062**	**0,013**
	Бр.	42	42
	Ст.отклонение	0,047	0,012

При широко използвана техника за гингивална ретракция е техниката с два конеца (double-cord technique) за субгингивално разкриване на тъканта отстраняването на втория (горния) ретракционен конец преди инжектирането на отпечатъчния материал или снемането на оптичен отпечатък осигурява пълно възпроизвеждане на препарационната граница. Тази отнемаща време техника има недостатъци, включващи потенциална увреда на периодонталния лигамент, ако се приложи прекомерна сила; трудност при отстраняване на ретракционната корда без накъсване на кордата или кървене, както и постоперативен дискомфорт. (9)

Според данните на нашето изследване в групите, при които гингивалната ретракция е извършена с: 1. Astringent Paste – ретракционна паста, съдържаща 15% алуминиев хлорид и с 2. Expasyl – ретракционна паста, съдържаща каолин и 15% алуминиев хлорид, се получиха най-малки изменения в нивото на свободния гингивален ръб. При тях се отчете клинично незначима хиперплазия на гингивата, като съответно измерените стойности през първата и втората седмица са: за първия метод – 0,12±0,11 mm и 0,06±0,06 mm, а при втория разрастването на венеца е 0,06±0,05 mm – през първа седмица, а през втората седмица – 0,01±0,01 mm. Тази изключително малка травматичност за гингивалните тъкани, в сравнение с традиционните ретракционни корди, е отбелязана и от други изследователи. (9, 10, 11) Освен това е доказано и бързото възстановяване на гингивалните тъкани, което е в рамките на седмица след снемане на отпечатък. (9, 11) Биологичната ширина не се нарушава (освен при наличие на пародонтално възпаление) и окончателните

възстановявания са точни и прецизно пасващи, независимо от материала. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 13)

Заключение: При всички изследвани класически механично-химични ретракционни методи нивата на постретракционна гингивална рецесия са клинически незначими. Те са безопасни за работа в практиката, с доказано добри резултати и могат да се прилагат успешно при разрешаване на различни клинични случаи.

Библиография:

1. Георгиев Ж., А. Влахова, Св. Александров, Св. Савтова, В. Кузманова. Изследване предпочитания тип конструкции от полиетертеркетон (PEEK) сред лекарите по дентална медицина в България. СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНСКА НАУКА, бр. 3, 2017, 71-75 стр.
2. Георгиев Ж., А. Влахова, Св. Александров, Св. Стефанова, И. Узунова. Изследване сред лекарите по дентална медицина в България на възможността от полиетеретеркетон (PEEK) да изместят металокерамичните или изцялокерамичните възстановявани, СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНСКА НАУКА, бр. 3, 2017, 66-70 стр.
3. Керамични фасети – Акцент върху планиране и подготовка. С. Александров, Г. Тодоров, Д. Димитров, Ст. Янков, Ст. Христов. Сборник Научни Трудове, Юбилейна научна сесия „45години факултет по дентална медицина Пловдив, 2015г.
4. Комбиниран метод за моделиране и изграждане на венечни епитези. С. Александров, В. Александрова, А. Влахова, Р. Казакова, Ст. Янков, Д. Димитров. СУБ – Пловдив, том. 15, 2014г.
5. Начков, И., П. Загорчев, М. Денчева, Н. Стаменов, Г. Томов. Разпределение на температурата в и около титаниеви импланти по време на ирадиация с Er:YAG лазер (лабораторно изследване). Научни трудове на СУБ – Пловдив, Серия Г – Медицина, фармация и дентална медицина, 2016, том XIX, 94-97.
6. Начков, И., П. Загорчев, М. Денчева, С. Христова, Г. Томов, Н. Стаменов. Промени на температурата и коефициента на поглъщане на енергията по време на лазерно облъчване на титанови импланти. Сравнителен анализ. Научни трудове на СУБ – Пловдив, Серия Г – Медицина, фармация и дентална медицина, 2017, том XXI, 192-198.
7. Стаменов, Н., Е. Попова. Биологична ширина в денталната практика. Съвременна стоматология. 2018, 49, 28-41
8. Стаменов, Н., И. Начков, Е. Попова. Биологична ширина в денталната имплантология. Съвременна стоматология. 2018, 49, 42-57.
9. Al Hamad, KQ, WZ Azar, HA Alwaeli, et al. A clinical study on the effects of cordless and conventional retraction techniques on the gingival periodontal health. J Clin Periodontol, 2008, 35:1053–8.
10. Anneroth, G. A. Nordenram. Reaction of the gingiva to the application of threads in the gingival pockets for taking impression with elastic material. Odont Rev, 1969, 20(3):301-310.
11. Phatale, S., PP Marawar, G. Byakod, et al. Effect of retraction materials on gingival health: a histopathological study. J Indian Soc Periodontol, 2010, 14:35–9.
12. Possible application of BIOHPP in prosthetic dentistry. J. Georgiev, A. Vlahova, H. Kissov, S. Aleksandrov, R. Kazakova. Journal of IMAB 2018 Jan-Mar;24(1)
13. Stoykova, M., N. Musurlieva, D. Boyadzhiev. Risk factors for development of chronic periodontitis in Bulgarian patients (pilot research). Biotechnology & Biotechnological Equipment, 2014, 28 (6):1150-1154.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПОСТРЕТРАКЦИОННИТЕ ПРОМЕНИ ВЪВ ВИСОЧИНАТА НА ГИНГИВАТА СЛЕД ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХИРУРГИЧНИ РЕТРАКЦИОННИ МЕТОДИ

Рада Казакова[1], Христо Кисов[1], Георги Томов[2], Ангелина Влахова[1], Мария Димитрова[3], Рангел Тодоров[4], Стефан Златев[1]
[1]МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра Протетична дентална медицина
[2]МУ – Пловдив, Факултет по дентална медицина, Катедра Пародонтология и заболявания на оралната лигавица
[3]МУ – Пловдив, Факултет по обществено здраве, Катедра Социална медицина и обществено здраве
[4]МУ – София, Факултет по дентална медицина, Катедра Протетична дентална медицина

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE POSTRETRACTIONAL CHANGES IN THE GINGIVAL HEIGHT AFTER APPLICATION OF SURGICAL RETRACTION METHODS

Rada Kazakova[1], Christo Kissov[1], Georgi Tomov[2], Angelina Vlahova[1], Maria Dimitrova[3], Rangel Todorov[4], Stefan Zlatev[1]
[1]MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Prosthetic Dentistry
[2]MU – Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Periodontology and Oral Mucosal Diseases
[3]MU – Plovdiv, Faculty of Public Health, Department of Social Medicine and Public Health
[4]MU – Sofia, Faculty of Dental Medicine, Department of Prosthetic Dentistry

Abstract:

Introduction: Nowadays, there is a variety of different retraction methods. Dentists must be well informed about them, so that they can choose the proper one according to the clinical case.

The aim of the current study is to compare the postretractional changes in the gingival height after 3 classical surgical retraction methods – rotary curettage with a ceramic bur, a diode laser and an Er:YAG laser.

Material and methods: The gingival height of 263 teeth was measured the first and the second week after retraction.

Results: There is practically a lack of recession of the gingiva the first and the second week after the retraction, except for the rotary curettage with the ceramic bur.

Conclusion: The 3 different surgical methods are safe to be used in the dental practice, but the clinician has to be more cautious with the rotary curettage.

Key words: surgical retraction, ceramic bur, rotary curettage, diode laser, Er:YAG laser

Въведение: Прецизността на отпечатъка при неснемаемото протезиране, както и точността на бъдещата протезна конструкция зависят основно от правилното избутване или отнемане на вътрешната стена на сулкусния епител. По този начин се добива информация за препарационната граница и профила на изникване на зъба. Ето защо от изключителна важност да се направи сравнителна оценка на различните методи за ретракция на гингивата при снемане на отпечатък.

Целта на настоящото проучване е да се извърши сравнителен анализ на постретракционните промени във височината на гингивата след приложението на три различни вида хирургични ретракционни метода.

Материал и методи: Проведено е клинично (рандомизирано) изследване тип „split mouth design“, при което съзъбието се разделя на четири квадранта, като гингивалната ретракция на срещуположните квадранти се извършва с един от анализираните шест вида методи: механично-химични (три класически подхода) или хирургични (три подхода). Изборът с кой ретракционен метод ще се ретрахира даден квадрант е извършен на случаен принцип. Използваните класически ретракционни методи са:

1. Керамичен борер Tissue Trimmer (NTI);
2. Диоден лазер с дължина на вълната 810 nm и мощност 8W (FOX, A.R.C. Lasers GmbH, Германия);
3. Er:YAG лазер с дължина на вълната 2940 nm (LiteTouch; Syneron Dental, Израел).

Изследвани са 23 пациента (зъбите са общо 263), подлежащи на неснемаемо протезиране в Катедра Протетична дентална медицина, ФДМ – Пловдив. Участниците са здрави пациенти, които се нуждаят от възстановяване с корони и мостове. Изследваните са предварително инструктирани за поддържане на добра орална хигиена. Първото посещение включва препариране на зъбите и снемане на отпечатък, като препарационната граница е подвенечна-дъговидна, разположена на 0,5 mm апикално от гингивалния ръб. Изработени и циментирани са временни корони от композитен материал.

В проучването се измерва разстоянието от свободния гингивален ръб до центъра на окръжност, направена с помощта на кръгъл борер с диаметър 0.08 mm, разположена по вестибуларната повърхност на измервания зъб. Правят се три измервания по сканирани гипсови модели, отлети от отпечатъци:

I-^{во} измерване – непосредствено след ретракцията – стойността се приема за 0;

II-^{ро} измерване – една седмица след процедурата;

III-^{то} измерване – две седмици след това.

Прави се оценка на възстановяването на гингивата или евентуалното ѝ отдръпване (възникване на РГ) в двата постретракционни етапа на измерването. Получените средни стойности на височината на гингивата при всеки отделен ретракционен метод се съпоставят.

Изследването е одобрено със становище на Комисия по Научна етика към Медицински Университет – Пловдив, вх. № Р-7350/01.10.2015. Пациентите подписват информирано съгласие и получават формуляр, в който се запознават с изследването и възможните рискове.

Отчетената гингивална височина (mm) с CAD/CAM скенер Trios на 3Shape се регистрира и чрез фотодокументиране, като снимковият материал е анализиран според

изследваните променливи. Получените осреднени данни (от трикратното измерване на височината на гингивата) за първата и втората седмица и факторните променливи са нанесени в електронни таблици за последваща статистическа обработка.

Статистически методи: Статистическите методи са осъществени със статистическа програма SPSS ver. 19, като резултатите се приемат за статистически значими при ниво на значимост $\alpha<0,05$.

Приложени статистически анализи:

- Дескриптивен анализ за описване на структурата на дадените променливи;
- X^2-анализ (Chi-squared test) за установяване на зависимости между качествени променливи;
- U-критерий на Mann-Whitney за сравнение между две извадки, при които разпределението на количествените променливи не е нормално;
- Графичен анализ за онагледяване на получените резултати.

Резултати и обсъждане: Средната стойност на измерената рецесия на гингивата при първото измерване (първата седмица след ретракцията) за хирургичните методи е не е клинично значима – 0,23±0,25 mm. Измерената стойност през втората седмица е – 0,15±0,21 mm. На таблица 1 са представени средните стойности на височината на гингивата в зависимост от приложения метод.

Табл. 1. Измерени средни стойности на гингивална височина в зависимост от всеки приложен метод.

Приложени методи		Стойности първа седмица след ретракцията	Стойности втора седмица след ретракцията
Маргинално-ротативен кюретаж с керамичен борер	Средна (mm)	**-0,449**	**-0,307**
	Бр.	45	45
	Ст.отклонение	0,269	0,227
Er:YAG лазер	Средна (mm)	**-0,100**	**-0,060**
	Бр.	45	45
	Ст.отклонение	0,126	0,096
Диоден лазер	Средна (mm)	**-0,137**	**-0,099**
	Бр.	46	46
	Ст.отклонение	0,170	0,180

Установено е, че маргинално-ротативният кюретаж с керамичен борер е най-травматичният ретракционен подход за гингивалната тъкан. (9, 11, 13) В проучването ни се потвърди това заключение, като най-съществена клинично значима е рецесия при маргинално ротативния кюретаж с керамичен борер, като през първата седмица тя е 0,45±0,27 mm, а през втората седмица е спаднала до 0,31±0,23 mm.

От познатите на денталната медицина лазери за тъканна ретракция най-често се използват диодните лазери, следвани от ербиевите лазери, като основните предимства на тези подходи са: липсата на последващи гингивални възпаления и минималната или липсваща болка по време на процедурата, която често не изисква анастезия. При лазерното ретрахиране на гингивалните тъкани кървенето и гингивалната рецесия са по-малки. (11) Доказано е също бързото възстановяване на гингивалните тъкани, което е в рамките на седмица след снемане на отпечатък. (11) Биологичната ширина не се нарушава (освен при наличие на пародонтално възпаление) и окончателните възстановявания са точни и прецизно пасващи, независимо от материала. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12)

Заключение: При всички тествани ретракционни методи, с изключение на маргинално-ротативния кюретаж с керамичен борер, получените нива на гингивална рецесия са клинично незначими. Най-ниското постретракционно ниво на гингивална

рецесия се отчете при третиране с ербиев лазер, следвано от получената гингивална височина след ретракция с диоден лазер. При по-възрастните пациенти се отчита по-ясно изразена постретракционната гингивална рецесия.

Библиография:

1. Георгиев Ж., А. Влахова, Св. Александров, Св. Савтова, В. Кузманова. Изследване предпочитания тип конструкции от полиетертеркетон (PEEK) сред лекарите по дентална медицина в България. СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНСКА НАУКА, бр. 3, 2017, 71-75 стр.
2. Георгиев Ж., А. Влахова, Св. Александров, Св. Стефанова, И. Узунова. Изследване сред лекарите по дентална медицина в България на възможността от полиетеретеркетон (PEEK) да изместят металокерамичните или изцялокерамичните възстановявани, СЪВРЕМЕННА МЕДИЦИНСКА НАУКА, бр. 3, 2017, 66-70 стр.
3. Керамични фасети – Акцент върху планиране и подготовка. С. Александров, Г. Тодоров, Д. Димитров, Ст. Янков, Ст. Христов. Сборник Научни Трудове, Юбилейна научна сесия „45години факултет по дентална медицина Пловдив, 2015г.
4. Комбиниран метод за моделиране и изграждане на венечни епитези. С. Александров, В. Александрова, А. Влахова, Р. Казакова, Ст. Янков, Д. Димитров. СУБ – Пловдив, том. 15, 2014г.
5. Начков, И., П. Загорчев, М. Денчева, Н. Стаменов, Г. Томов. Разпределение на температурата в и около титаниеви импланти по време на ирадиация с Er:YAG лазер (лабораторно изследване). Научни трудове на СУБ – Пловдив, Серия Г – Медицина, фармация и дентална медицина, 2016, том XIX, 94-97.
6. Начков, И., П. Загорчев, М. Денчева, С. Христова, Г. Томов, Н. Стаменов. Промени на температурата и коефициента на поглъщане на енергията по време на лазерно облъчване на титанови импланти. Сравнителен анализ. Научни трудове на СУБ – Пловдив, Серия Г – Медицина, фармация и дентална медицина, 2017, том XXI, 192-198.
7. Стаменов, Н., Е. Попова. Биологична ширина в денталната практика. Съвременна стоматология. 2018, 49, 28-41
8. Стаменов, Н., И. Начков, Е. Попова. Биологична ширина в денталната имплантология. Съвременна стоматология. 2018, 49, 42-57.
9. Kamansky, FW, TR Tempel, AC Post. Gingival tissue response to rotary curettage. J Prosthet Dent, 1984, 52:380–3.
10. Possible application of BIOHPP in prosthetic dentistry. J. Georgiev, A. Vlahova, H. Kissov, S. Aleksandrov, R. Kazakova. Journal of IMAB 2018 Jan-Mar;24(1)
11. Scott, A. Use of an erbium laser in lieu of retraction cord: a modern technique. Gen Dent, 2005, 53:116–9.
12. Stoykova, M., N. Musurlieva, D. Boyadzhiev. Risk factors for development of chronic periodontitis in Bulgarian patients (pilot research). Biotechnology & Biotechnological Equipment, 2014, 28 (6):1150-1154.
13. Valderhaug, J., JE Ellingsen, A. Jokstad. Oral hygiene, periodontal conditions and carious lesions in patients treated with dental bridges. A 15-year clinical and radiographic follow-up study. J Clin Periodontol, 1993, 20:482–9.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ОРАЛЕН ПИЪРСИНГ И ВЪЗМОЖИТЕ ПАРОДОНТАЛНИ УСЛОЖНЕНИЯ ОТ ПОСТАВЯНЕТО МУ

Мартин Трифонов*, Емилия Караславова**
***Катедра „Лицево-челюстна хирургия“, ФДМ-Пловдив, МУ-Пловдив**
****Биомедицински анализи, ЕООД**

ORAL PIERCING AND THE COMPLICATIONS THAT CAN OCCUR AFTER INSERTING IT

Martin Trifonov*, Emiliya Karaslavova**
***Department of Maxillo-facial surgery, Faculty of dental medicine, Medical University-Plovdiv**
****Biomedical analysis, Ltd**

Abstract. Oral and perioral piercings are famous since ancient times but in recent years, they are increasingly popular especially among young people. Piercing has become so popular during the last 20 to 30 years that many physicians are now treating patients with piercings and dealing with its side effects. This article reviews current knowledge on injuries or diseases that might be produced by piercings in the oral cavity.
Keywords: piercing, complications, periodontal, tongue, abrasion

ВЪВЕДЕНИЕ: Оралният и периорален пиърсинг са известни още от древността (Barbería, 2006), но като социален феномен в страните от Европа и САЩ те стават популярни едва през последните две десетилетия на XX и началото на XXI век (Bassiouny, 2001). Оралният пиърсинг обикновено е метално, пластмасово или комбинация от няколко различни материала украшение, което е фиксирано към езика, бузите, устните или увулата. Често в устната кухина могат да се наблюдават повече от един пиърсинг. ~~(Stamenov, 2015).~~

В последното десетилетие се отчита все по-висок интерес за поставяне на орален и периорален пиърсинг, който фокусира тревожно вниманието на денталните лекари върху тази опасна модна тенденция, тъй като е свързана с разнородни по вид и тежест недостатъчно познати здравни усложнения (Bassiouny, 2001) (Chambrone, 2003) (Kretchmer, 2001) (Peticolas, 2000) (Stamenov, 2015)

Разпространение на оралния и периоралния пиърсинг сред младите хора:

Hennequin et al. от 2012 год. чрез мета анализ на проучвания за орален пиърсинг изследват честотата на разпространение~~то~~ на орален и периорален пиърсинг зависимост от пола, възрастта и анатомичното му разположение. (Hennequin, 2012). Анализирани са общо 13 научни публикации, включващи общо 11 249 участници (на средна възраст от 20,6 години), които са изследвани за наличие на орален и периорален пиърсинг. Пиърсинг се е наблюдавал при относително малък процент от младите хора (5,2%), като той се е срещал 4

пъти по-често сред жените в сравнение с мъжете. Литературните данни показват, че езикът е най-предпочитаното място за поставяне на пиърсинг (Hennequin, 2012).

Stamenov et al. (2015) епидемиологично проучване изучават разпространението на оралния пиърсинг сред ученици в гр. Пловдив. Изследвани са общо 476 ученици на средна възраст от 17,43 години), от които 176 са момчетата, а момичетата са 300. Орален пиърсинг е установен при 34–случая (7,1%) от изследваните (12 - момчета и 22 – момичета). (Stamenov, 2015)

През 2017 год. Stamenov et al. (2017) анализират причините за поставяне на орален пиърсинг сред ученици~~те~~. Те установяват, че най-голям процент от анкетираните са си поставили орален пиърсинг поради естетични причини (41,3%), а най-малък брой учащи (4%) са се сдобили с този аксесоар поради желание да подражават на приятели, които вече имат пиърсинг. Сходни са относителните дялове на учениците, които са изтъкнали като причини - любопитството (21,4%) и желанието да се съобразят с модните тенденции (19,8%). Макар и да са все още ученици, някои от тях са посочили като причина за поставяне на оралното бижу желанието за по-добри интимни преживявания. (Stamenov, 2017)

При друго изследване Stamenov et al. (2017) правят проучване за информираността на учениците относно усложненията от поставяне на орален пиърсинг. Само 116 (24,4%) от анкетираните са съобщили, че са запознати с усложненията след поставяне на орален пиърсинг, като останалите близо 71% са отговорили негативно на този въпрос. Момичетата са били по-осведомени за възможните негативни последствия от наличието на аксесоара, но въпреки това повечето от тях са имали желание да си поставят такъв (Stamenov, 2017).

УСЛОЖНЕНИЯ ОТ ОРАЛЕН ПИЪРСИНГ

Поставянето на орален пиърсинг се счита за хирургична процедура и като такава трябва да бъде осъществена само от квалифицирани лица, които могат да осигурят адекватното й извършване в обекти, подлежащи на хигиенен контрол.

Усложненията от поставянето на орален пиърсинг може да се категоризират като остри (ранни) и късни (хронични).

Ранните усложнения основно включват: промени във вкуса, оток в областта на пиърсинга, говорни нарушения, атрофия на прилежащата лигавица, поглъщане на пиърсинга и нарушение в храненето. По-редки ранни симптоми са: увеличено слюноотделяне, патогалванизъм в резултат от наличието на метален пиърсинг и метално възстановяване в устната кухина, тежки инфекции, нарушение в дишането и удължено време на кръвотечение, нарушение в моториката и чувствителността на езика. Локалното увреждане на нервите са по-чести в случаи на дорзолатерален пиърсинг на езика. (De Moor, 2005)(Kieser, 2005)

Късните или хроничните усложнения включват: травматично нараняване на зъбите като отчупване, фрактуриране или увреждане на пулпата, стрептококов фарингит, травма на гингивата, раздвоен език, персистиращи затруднения във функцията на устната кухина, локализирано разрастване на меките тъкани. Тъканите около пиърсинга може да разрастнат над украшението и да го покрият, т.н. вграждане на пиърсинга, като в тези случай премахването на пиърсинга може да стане само хирургично.

Аксесоарът може да пречи на рентгеновото изследване, като е възможно да възпрепятства директно визуализацията на лезията или да блокира трансмисията на рентгеновите лъчи, за да се получи чист и ясен образ за оценка на изследваните тъкани. Съществува риск от аспирация на пиърсинга, при което да настъпят дихателни нарушения, ако например попадне в трахеята, бронхите. Оралния пиърсинг може да бъде погълнат с храна вследствие, на което да причини смущение в храносмилателния тракт. (Schwemmer, 2005)

Много проучвания описват общи патологични усложнения, асоциирани с оралния пиърсинг:

- Развитие на мозъчен абсцес (Kieser, 2005)
- Трансмисивни инфекциозни заболявания като хепатит B, C, D и ХИВ.
- Развитие на вторичен ендокардит вследствие на Staphylococcus Epidermidis или на инфекциозни агенти, като Haemophilus Aphrophilus. (препоръчително е да се приема антибиотик при пациенти в риск, преди поставянето на пиърсинг).
- Бактериемия /сепсис с генерализирани симптоми и висока температура. В научната литература има описан случай на ангина на Лудвиг и възпаление на прилежаща съединителна тъкан след поставяне на орален пиърсинг. Инфекциите бързо се разпространяват към сублингвалното, субмандибуларното и субментално пространство, с нарушение в преглъщането, дишането и говора, което е животозастрашаващо състояние.
- Алергични реакции към използваните метали (особено към никел)
- Кожни екземи и др. (Kieser, 2005)

Пиърсингът на езика има пряка връзка с гингивалната рецесия в областта на долните фронтални зъби, докато рецесията в букалната област се наблюдава в случаи, когато пиърсинга на устната е разположен така, че да травматизира гингивата. Гингивалната рецесия представлява по-голям интерес, защото често води до хиперестезии, кариес на корена и има негативен естетичен ефект.

Пародонтални усложнения от пиърсинг на езика

Първият описан случай е публикуван от Farah et Harman през 1998 година, които свързват пиърсинга на езика с дентални усложнения (Farah, 1998).

Kretchmar et Moriati през 2001 година описват случай на 22 годишен мъж с пиърсинг на езика, поставен 2 години по-рано. Наличието на пиърсинга е довело до гингивално възпаление и локализирана костна загуба на зъби 21 и 11 и дълбочина на джоба при сондиране от 6 мм (Kretchmer, 2001). През 2003 година Brooks описва други 3 случая на гингивална рецесия вследствие поставянето на пиърсинг на езика (Brooks, 2003).-Rawal et al. (2004) доказва връзката между пиърсинга на езика и гингивална рецесия от лингвалната повърхност на долните фронтални зъби при млада жена (Rawal, 2004)

Choe et al. (2005) описват случай, при който пиърсинга на езика е довел до рецесия с дължина от 5мм, 4 mm дълбочина на джоба при сондиране и локализирано възпаление на гингивата от??? лингвално на зъби 41 и 31(Choe, 2005).

Soileau (2005) докладва случай на рецесия с дължина 6мм от ??? лингвално на долния централен резец, както и на липса на прикрепена гингива (Soileau, 2005).

Campbell et al. (2002) правят проучване за връзката между продължителността на носене на пиърсинга и гингивалната рецесия и фрактурирането за зъбите (Campbell, 2002). Изследвани са петдесет и двама пациента с пиърсинг на езика за наличие на гингивална рецесия от лингвалната страна на фронталните зъби и за фрактура, на който и да е зъб в устната кухина. Случаите са групирани в зависимост от времето, през което са имали пиърсинг (0 до 2 год., 2 до 4 год. и над 4 години), както и в зависимост от дължината на пиърсинга (с дължина над 1,59 см и под 1,59 см). Съобщава се, че пациентите с пиърсинг, който е носен по-малко от 2 години, не са имали гингивална рецесия или фрактура на зъбите. Установява се рецесия от лингвално на долните централни резци при 50% от пациентите, които са използвали пиърсинг с дължина над 1,59см и го имат повече от 2 години. Фрактура на зъбите е била установена в областта на моларите и премоларите при 47% от пациентите, които са имали пиърсинг над 4 години. Поради това те свързват пиърсинга на езика с рецесия на гингивата от лингвално на долните фронтални резци и фрактуриране на страничните зъби и стигат до извода, че дългосрочното използване на

пиърсинг увеличава риска от възникване на тези усложнения. Дължината на пиърсинга също оказва влияние за изявата на тези усложнения. (Campbell, 2002)

Dougherty and Tervort-Bingham (2005) провеждат изследване за наличието и степента на рентгенографски доловими костни изменения в алвеоларната кост около долните фронтални зъби при пациенти с пиърсинг на езика. Седемнадесет от двадесет и три пациента от експерименталната група са носили пиърсинг в продължение на или до 4 години. Авторите установяват, че продължителността на носене на пиърсинга и дължината му имат слаба връзка с наличието на костни изменения. Тези резултати показват, че пациентите с пиърсинг на езика са в риск от развитие на изменения в прилежащата кост около долните фронтални зъби, като това не зависи нито от давността на носенето му, нито от дължината му. (Dougherty, 2005)

Проучване на Pires et al. (2010) оценява пародонталния статус при 60 пациенти с пиърсинг на езика. Те установяват, че при пациентите с пиърсинг на езика има 11 пъти по-голяма вероятност да се образува гингивална рецесия в областта на долните фронтални резци в сравнение с останалите пациенти. Но изследователите не намират връзка между гингивалните рецесии, дължината на аксесоара и продължителността на носене на пиърсинга (Pires, 2010). Тези резултати са подобни на данните на Lopez-Jornet et al. (2006), при които 34,3% от пациентите са с доказано ранно локализирано възпаление и с резултатите на Kieser et al. (2005), които установяват усложнения в 34,9% от случаите в първите седмици след поставяне на пиърсинга (Lopez-Jornet, 2006)(Kieser, 2005) (Inchingolo, 2011).

Пародонтални усложнения от пиърсинг на устната

Има редица описани случай в научната литература, които свързват пиърсинг на устната с гингивални рецесии. (Chambrone, 2004) (Kapferer, 2008)(Stamenov, 2015)

Sardella et al. (2002) представят 3 случая на гингивални рецесии в резултат на механичното дразнене на пиърсинг на устната. Пациентите са имали са били с отличен контрол на плаката и са имали рецесии от вестибуларно на зъби 31 или 41 или и двата зъба. (Sardella, 2002)

Leichter and Monteith (2006) установяват рецесия при 68,1% пациенти с пиърсинг на устната от общо 91 изследвани индивида. Те доказват, че гингивалната рецесия се среща около 7,5 пъти по-често при пациенти с пиърсинг в сравнение с пациентите без такова украшение (Leichter, 2006), като изучават и ефекта от различните позиции на пиърсинга на устната. Kapferer et al. (2008) провеждат изследване на 100 пациента, за да установят разпространението и кофакторите за възникване на гингивална рецесия свързана с пиърсинга на устната. Резултатите от тяхното проучване показват, че пациентите с пиърсинг в областта на лабиоменталната вдлъбнатина имат по-често рецесия в областта на долните резци (68%) в сравнение с тези без пиърсинг (4%). Времето на носене на пиърсинга и позицията на интраоралното бижу в областта на емайло-циментовата граница е свързано с по-чести случаи на гингиална рецесия особено при пациенти с тънък гингивален биотип. (Leichter, 2006) (Kapferer 2008)

Проучване на Vilchez-Perez et al. (2009) установява, че гингивалната рецесия е била налична в 22% от местата с пиърсинг в сравение с 4% на контролната група. Установено е и намалението на дебелината на аташираната гингива в областта, съседна на пиърсинга зона. (Vilchez-Perez, 2009).

Plessas and Pepelassi (2012) провеждат изследване за разпространението на усложненията от пиърсинга на езика и устните, като изучават ефекта от времето на носене на бижуто (до 12 месеца, до 36 месеца и над 36 месеца), навиците, морфологията на украшението и пародонталния биотип за развитието на усложненията. Наблюдавани са 110 пациента със 110 пиърсинга на устните и 51 на езика са изследвани за абразия и фрактура

на зъбите, гингивални рецесии, загуба на клиничен атачмънт и дълбочина на джоба при сондиране на зъбите в съседство на пиърсинга. Отчитани са и навиците на пациентите като захапване, смучене, приплъзване и почукване по пиърсинга. Резултатите показват, че времето на носене и вредните навици оказват голямо влияние върху възникването на дефекти на зъбите, както и на гингивалните рецесии. Мястото на поставяне на пиърсинга също оказва влияние за възникването на усложненията и особено пиърсинга на езика. Времето на носене на пиърсинга значително повлиява загубата на клиничен атачмънт и дълбочината на джоба при сондиране. Загубата на клиничен атачмънт и дълбочината на джоба при сондиране не се различват значително при пиърсинг на езика и устните. Гингивалната рецесия се повлиява значително от дължината на пиърсинга. Пародонталния биотип не е от значение за възникването на гингивална рецесия, загуба на клиничен атачмънт и на дълбочината на джоба при сондиране (Plessas, 2012).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарите по дентална медицина трябва имат необходимите професионални компетенции по процедурите и рисковете, свързани с поставянето на орален пиърсинг. Да познават социалните и психологическите причини, които карат подрастващите да си го поставят независимо от доказаните многобройни рисковете.

Подрастващите с орален и периорален пиърсинг е наложително да бъдат информирани, че трябва да посещават редовно лекуващия ги лекар по дентална медицина, за да може своевременно да се установяват или предотвратяват евентуални съпътстващи усложнения.

Лекарите по детска дентална медицина трябва регулярно, с цел превенция и ранна профилактика, да информират подрастващите си пациенти по темата и компетентно да ги съветват за възможните усложнения, ако вече имат орален пиърсинг или съобщават, че желаят да си поставят такъв.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Barbería LE, García NAM, González CR, Gutiérrez GD. Are the oral piercing important in the clinic? Dental Pract, 2006;1:45-49
2. Bassiouny MA, Deem LP, Deem TE. Tongue piercing: a restorative perspective. Quintessence Int, 2001;32:477–481
3. Bassiouny MA, Deem LP, Deem TE. Tongue piercing: a restorative perspective. Quintessence Int, 2001;32:477–481.
4. Brooks JK, Hooper KA, Reynolds MA. Formation of mucogingival defects associated with intraoral and perioral piercing: case reports. J Am Dent Assoc. 2003;134(7):837–43.
5. Campbell A, Moor A, Williams E, Stephens J & Tatakis DN. Tongue piercing: impact of time and barbell stem length on lingual gingival recession and tooth chipping. Journal of Periodontology. 2002;73:289–97.
6. Chambrone L, Chambrone LA. Gingival Recessions Caused by Lip Piercing: Case Report. J Can Dent Assoc, 2003;69:505-508
7. Chambrone L, Chambrone LA. Gingival recessions caused by lip piercing: case report. Dent Assist. 2004;73(5):14,16-7:19.
8. Choe J, Almas K, Schoor R. Tongue piercing as risk factor to periodontal health. N Y State Dent J. 2005;71(5):40-3.
9. De Moor RJ, De Witte AM, Delme KI, De Bruyne MA, Hommez GM & Goyvaerts D. Dental and oral complications of lip and tongue piercings. British Dental Journal. 2005;199:506–9.

10. Dougherty S & Tervort-Bingham K. Association Asessment of the Alveolar Bone Surrounding the Mandibular Anterior Teeth of Individuals Wearing a Tongue Stud. Journal of Dental Hygiene. 2005;79(4):1-11.
11. Farah CS, Harmon DM. Tongue piercing: case report and review of current practice. Aust Dent J. 1998;43:387–9.
12. Hennequin-Hoenderdos NL, Slot DE, Van der Weijden GA. The prevalence of oral and peri-oral piercings in young adults: a systematic review. Int J Dent Hygiene. 2012;10:223-8.
13. Inchingolo F, Tatullo M et al. Oral Piercing and Oral. Int. J. Med. Sci. 2011;8(8):649-52.
14. Kapferer I, Hienz S & Ulm C. Labial piercing and localized periodontal destruction – partial periodontal regeneration following periodontal debridement and free gingival graft. Dental Traumatology. 2008;24:112–4.
15. Kieser JA, Thomson W, Koopu, P & Quick AN. Oral piercing and oral trauma in a New Zealand sample. Dental of Traumatology. 2005;21:254–7.
16. Kretchmer MC & Moriarty JD. Metal piercing through the tongue and localized loss of attachment: a case report. Journal of Periodontology. 2001;72:831–3.
17. Kretchmer MC, Moriarty JD. Metal piercing through the tongue and localized loss of attachment: a case report. J Periodontol, 2001;72:830–833.
18. Leichter JW & Monteith BD. Prevalence and risk of traumatic gingival recession following elective lip piercing. Dental of Traumatology. 2006;22:7–13.
19. Lopez-Jornet P, Navarro-Guardiola C, Camacho- Alonso F, Vicente-Ortega V & Yanez-Gascon J. Oral and facial piercings: a case series and review of the literature. International Journal of Dermatolology. 2006;45,805–9.
20. Peticolas T,Tilliss TS, Cross-Poline GN. Oral and perioral piercing: a unique form of self-expression. J Contemp Dental Pract, 2000;1(3):30-46
21. Pires IL, Cota LO, Oliveira AC, Costa JE, Costa FO. Association between periodontal condition and use of tongue piercing: a casecontrol study. J Clin Periodontol. 2010;37(8):712-8.
22. Plessas A, Pepelassi E. Dental and periodontal complications of lip and tongue piercing: prevalence and influencing factors. Australian Dental Journal. 2012;57:71–8.
23. Rawal SY, Claman LJ, Kalmar J R & Tatakis DN. Traumatic lesions of the gingiva: a case series. Journal of Periodontology. 2004;75:762–9.
24. Sardella A, Pedrinazzi M, Bez C, Lodige. Lip piercing Resulting in gingival recession. A case series. J Clin Periodontol. 2002;29:961-3.
25. Schwemmer U, Lintner M, Greim CA. Oral piercing: risk of aspiration. Eur J Anaesthesiol. 2005;22(9):727-9.
26. Soileau KM. Treatment of mucogingival defect associated with intraoral piercing. The Journal of the American Dental Association. 2005;136:490-4.
27. Stamenov N. Clinical and retrospective research on 55 patients about the complications after inserting oral and perioral piercing. http://journal.bzs.bg/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=36&Itemid=59
28. Stamenov N., E. Popova, St. Krusteva, I. Nachkov, N. Bibova. A survey research on the occurrence of oral piercing among teenage students. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.

XVIII, ISSN 1311-9427 Medicine and Dental medicine Session, 5-6 November 2015. P. 246-250 (Bg)
29. Stamenov N., R. Kazakova, N. Nikolov, Ts Tsvetanov. Survey research on the reasons for putting on an oral piercing among teenage students. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. p.115-118 (Bg)
30. Stamenov N., R. Kazakova, Ts. Tsvetanov, M. Mutafchieva, I. Nachkov. Survey research on the awareness of teenage students of the complications caused by oral piercings. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017.p. 119-122.
31. Stamenov N., St. Krusteva, S. Krusteva, S. Harlyov. Complication after inserting a tongue piercing (Clinical case). Omnibus of scientific works “45 years faculty of dental medicine – Plovdiv 2015. P.217-219(Bg)
32. Vilchez-Perez MA, Fuster-Torres MA, Figueredo R, Valmaseda-Castello´n E & Gay-Escoda C. Periodontal health and lateral lower lip piercing: a split-mouth cross-sectional study. Journal of Clinical Periodontology. 2009;36:558–63.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВОТО ПАРОДОНТИТ: ПРОБИОТИЦИТЕ КАТО СЪВРЕМЕННА АДЮВАНТНА ТЕРАПИЯ

Яна Дерменджиева, Благовеста Янева, Мария Мутафчиева
Медицински Университет Пловдив, Факултет по Дентална медицина

THE CHALLENGE OF PERIODONTITIS: PROBIOTICS AS A CONTEMPORARY ADJUVANT THERAPY

Yana Dermendzhieva, Blagovesta Yaneva, Mariya Mutafchieva
Medical University Plovdiv, Faculty of Dentistry

Abstract:
Dental biofilms are considered to be difficult therapeutic targets. Maintaining a healthy oral ecosystem is a challenge, due to complexity of pocket recolonization with competing members of dental microflora. Up to date the mechanisms of purposeful colonization (with so called healthy microflora) are under investigation and only a few of the details of these mechanisms are known.
The current view on the etiology of plaque-related periodontal inflammation considers three factors that determine whether disease will develop in a subject: a susceptible host; the presence of pathogenic species; and the reduction or absence of so-called beneficial bacteria. Because it is difficult to influence the host response without the risk of serious side-effects, periodontal therapy is focused on the reduction of the bacterial threat. The widespread use of antibiotics is reflected in the level of resistance in the subgingival microbiota of periodontitis patients. These developments have encouraged researchers in various fields of healthcare to develop alternative antimicrobial approaches.
In this regard the application of health-promoting bacteria for therapeutic purposes is one of the strongest emerging and the use of such products (probiotics) specifically to improve oral health is still in its infancy. Probiotics usually consist of streptococci, lactobacilli or bifidobacteria. The aim of this study is to review the current research status on this promising method for coping with periodontitis, as well as to provide an overview on the prevalence of beneficial bacteria and the major mechanisms of oral bacterial interactions. Due to the large number of oral bacterial species, only the best characterized species are included in this review.
Key words: periodontitis, oral disease, probiotics, contemporary treatment, dental health

INTRODUCTION

Periodontitis is a socially significant disease. Periodontal diseases, and especially chronic periodontitis, are one of the most common pathologies in the oral cavity. Severe periodontal (gum) disease, which may result in tooth loss, was estimated to be the 11th most prevalent disease globally according to WHO report 2018.
Periodontal disease is characterized by the presence of gingival inflammation, periodontal pocket formation, and loss of connective tissue attachment and alveolar bone around the affected teeth (Listgarten MA et al, 1986). Every inhabitant of the planet has suffered from some of the forms of periodontal disease. The disease is associated with the imbalance of existing bacteria in the dental plaque. The current concept concerning the etiology of periodontitis considers 3 groups of factors that determine whether active periodontitis will occur in a subject: a susceptible host, the presence of pathogenic species and the absence of so called “beneficial bacteria” (Haffajee AD et al, 2000). Certain species, predominantly gram-negative anaerobic microorganisms, are considered to be

pathogenic to the dental-supporting tissues. Thus, periodontal diseases are largely caused by specific gram-negative anaerobic bacterial infections, leading to the initial destruction of the soft connective tissue –apical migration of the epithelium attachment,and, subsequently, to the destruction of the underlying alveolar bone and ligament supporting the teeth (Wennström JL et al, 1997). The bacterial biofilm that forms on all hard and soft oral tissues is considered to be the principal etiologic agent in many pathological conditions of the mouth. The accumulation of bacteria within the biofilm, facilitated by poor oral health maintenance, predisposes to allogenic shifts in the microbial community, leading to the onset of periodontal inflammation (Newman H et al, 1990). The bacterial species Tannerella forsythia, Porphyromonas gingivalis and Treponema denticola have been the most commonly found pathogens in subgingival dental plaque, representing the red complex in Socranskys color coding classification for subgingival microbiota (Socransky S et al, 2005).
The search for an effective method of periodontal treatment which is widely available, and with minimal side effects, has been the focus of researchers over the past few decades.

METHOD OF DATA COLLECTION

The survey criteria used in this review are:
Studies should aim at clarifying the interaction between probiotics and the major bacteria associated with the development of the disease periodontitis;
In vitro studies of the interaction of periodontal pathogens with probiotics;
The studies should present a clinical study on the effects of probiotics on the status of patients with chronic periodontitis, based on commonly accepted indicators such as PPD (probing pocket depth), CAL (clinical attachment level), bleeding on probing, and allowing comparability of results;
Scientific databases - ScienceDirect and Scopus, as well as Google Scholar have been used to prepare the present study.
Of the 80 articles reviewed, those 26 that meet the above criteria are selected.

OVERVIEW

The complex microbial picture of the pathogenesis of periodontal disease makes it to be a difficult therapeutic target. The primary microbial factor contributing to plaque-related periodontal inflammation is a shift in the content of the oral microflora or ‘‘dysbiosis’’ (Socransky S et al, 2002). It develops when the equilibrium between microbial load and host defense mechanisms is disturbed in the periodontal tissues (Taubman et al., 2005). It is thus particularly notable that chronic periodontal infection appears to follow the ‘‘microbial shift’’ hypothesis. It is noteworthy that the ‘‘lack of beneficial organism’’ from a biofilm may contribute similarly as the ‘‘presence of a pathogen’’ in causing the disease.
Treatment of the disease is logically directed to reduction of bacterial load.
Nowadays, the therapy of periodontal diseases is based on mechanical supra- and subgingival scaling of dental plaque and calculus in combination with improvement of personal oral hygiene (Maiden et al., 1991; Rhemrev et al., 2006). Adjunctive use of local or systemic antibiotics and antiseptics improves the outcome of periodontal therapy only temporarily (Quirynen et al., 2002). Usually the pretreatment levels of pathogenic bacteria are reached within a few weeks after the anitibiotic therapy completion. Thus, a life-long need for (re)treatment arises, creating a serious socio-economic problem. Although being a viable therapeutic option, antibiotics can have potentially damaging effects through the perturbation of the oral microbiota as it kills useful bacteria along with harmful bacteria. Another negative aspect of antibiotic treatment application is multidrug resistance.
Addressing the growing concern over above written, there has been renewed interest in bacterial replacement therapy in recreating healthy microbial environment. As such bacteria can affect disease progression in different ways: by ‘‘passively’’ occupying a niche which might otherwise be colonized by pathogens, by actively limiting a pathogen’s ability to adhere to the appropriate

tissue surfaces, by adversely affecting the vitality or growth of a pathogen, by affecting the ability of a pathogen to produce virulence factors, and/ or by degrading virulence factors produced by the pathogen. For example in vitro growth of Aggregatibacter actinomycetemcomitans was inhibited by the hydrogen peroxide produced by S. sanguinis (Rhemrev et al., 2006). "Replacement therapy", also known as "probiotic therapy", originated over a century ago, but was largely abandoned after the discovery of antibiotics (Wilson, 2005).

As a result of study done on beagle dogs Teughels suggest a new approach in treatment of periodontitis. Teughels suggest the idea of subgingival administration of probiotics as adjuvant therapy following debris procedures. The concept of replacing the pathogenic bacteria in the gingival sulcus with beneficial bacteria is called Guided Periodontal pocket Recolonization (GPR). The beneficial bacteria used were selected because of their ability to prevent colonization of hard tissues and epithelial cells by periodontopathogens (Teughels W at al, 2007).

After publishing the idea, a number of colleagues began laboratory tests and probiotics tests for treating people. Probiotics are living organisms that are prescribed in adequate doses to help settle the organisms useful for periodontal health. Several in vitro clinical trials are known. Potential effects of probiotic species on cariogenic or periodontal pathogens have been abundantly demonstrated in vitro (D. Gruner et al, 2016). In their detailed review a range of bacteria (most of them being acidogenic like lactobacilli, streptococci or bifidobacteria) have been suggested to exert antibacterial effects (e.g. via co-aggregation, toxic by-products or competition for substrates), stabilization of the flora and modulation of the host's immune system are thought to provide these benefits. Only few studies, however, have used indicators of the diseases themselves (increment of newly developed caries lesions or caries experience; probing-pocket depths or clinical attachment loss) to prove the efficacy of probiotics for preventing or treating caries or periodontitis.

Daily intake of L. salivarius isolated from healthy humans led to a decreased number of black-pigmented anaerobic rods according to (Ishikawa et al.). A study on A. actinomycetemcomitans, P. gingivalis and P. intermedia interaction with facultative heterofermentative lactobacilli reports that this probiotic shows stong inhibitor qualities (Köll–Klais et al, 2005). Researchers (Stamatova et al, 2009) found that the growth of A. actinomycetemcomitans was clearly affected by the probiotic species experimentaly tested. It is generally recognized that probiotics can produce lactic acid, hydrogen peroxide and bacteriocins or bacteriocinlike substances that may act alone or in concert in inhibiting pathogens. A further possible mechanism of probiotic activity is the ability to prevent the colonization of periodontal pathogens.

Recently, (Marcotte et al, 2009) have studied a novel means to utilize the beneficial properties of probiotics. Although lactobacilli as such are not common inhabitants of the gingival sulcus, they could be effectively used in delivering antibodies against P. gingivalis.

Their study revealed that when beneficial bacteria were applied in periodontal pockets adjunctively after root planning, subgingival recolonization of periodontopathogens was delayed and reduced, as was the degree of inflammation, at a clinically significant level. The effect of S. sanguinis on the presence of Porphyromonas gingivalis is still under debate (Stamatova et al, 2009). Whilst studies, showed that S. sanguinis had a minimal effect on the presence of Porphyromonas gingivalis, another study showed that pre-colonization and superinfection with S. sanguinis reduced the level of Porphyromonas gingivalis in experimental rats (Marcos et al, 2018).

Despite the fact that most probiotics belong to the genus lactobacilli or bifidobacteria, some authors have developed the idea that probiotic therapy is equivalent to replacement therapy, thus allowing any species capable of affecting pathogen adhesion to be considered a probiotic. By adopting the latter concept, (Teughels et al. 2007) have proven that repeated application of Streptococcus sanguinis, Streptococcus salivarius and Streptococcus mitis after root planing successfully reduced and maintained low levels of anaerobic species and black-pigmented bacteria. This study was the first to assess the role of commensal oral streptococci to modulate periodontal pocket recolonization. However, bacterial replacement, as such, does not meet the traditional criteria of probiotic therapy.

Researchers (Nackaerts et al, 2008) found that bone density within periodontal pockets treated with beneficial bacteria improved significantly in dog model which indicated the potential effect of a subgingival application of beneficial species in periodontal pockets.
As a result of execution of randomized, placebo-controlled, double-blinded trial involving 32 systemically healthy chronic periodontitis patients researchers (Penala S. et al 2016), find out that all the clinical and microbiological parameters were significantly reduced in both groups at the end of the study. Inter-group comparison of PD reduction (PDR) and clinical attachment gain (CAG) revealed no statistical significance except for PDR in moderate pockets for the test group. In their study (Vivekananda MR et al, 2010) found that adjunctive use of probiotics with scaling and root planing resulted in overall pocket depth reduction and clinical attachment gain. Thus, GPR concept seems to be promising and these experiments suggest potential for a new arena of research for developing exciting new strategies for managing periodontal disease. They conclude that more in vitro and in vivo studies are needed in order to apply this concept usefully in treating periodontal disease.
According to research (Marcos M et al 2018), the use of B. lactis as an adjunct to SRP promotes additional clinical, microbiological, and immunological benefits in the treatment of chronic periodontitis. This conclusion was obtained as a result of double-blind, randomized controlled trial assessed the effects of B. lactis HN019 on the non-surgical treatment of individuals with advanced generalized chronic periodontitis by analyzing clinical, immunological, and microbiological parameters. Their results show that probiotic therapy as an adjunct to SRP promoted additional benefits in assessments at 30 and 90 postoperative days. These findings demonstrate the clinical significance of periodontal treatment. It should be emphasized that the outcomes obtained with probiotics can not be generalized (Teughels et al., 2011), as they depend on the strain, dosage, frequency, and mode of administration.
In a preclinical study, (Oliveira et al. 2017) demonstrated that B. lactis reduces the amount of periodontopathogens on biofilm. The possible coaggregation of Bifidobacterium with Fusobacterium nucleatum can reduce the amount of binding sites for periodontopathogens on biofilm (Haukioja et al., 2006).
Scientists observed (Tekce et al. 2015) that patients treated with SRP and probiotics presented improvements in the rates of strict anaerobic microorganisms on subgingival biofilm, and that these rates became similar to those of the patients treated exclusively with SRP only at 360 postoperative days. Differently from these results with probiotics, the effects of antibiotics on delayed recolonization of periodontal pockets seem to occur in the short term.
Double-blind, placebo-controlled and parallelarm randomized clinical trial evaluated clinical and microbiological effects of L. rhamnosus SP1administered one time a day for 3 months with antibiotic, in addition to nonsurgical therapy in chronic periodontitis (Morales A. et al 2017). Their results showed that the adjunctive use of L. rhamnosus sachets and antibiotic during initial therapy resulted in similar periodontal clinical improvements compared with mechanical therapy alone. At microbiological level, the total cultivable microbiota decreased significantly in the probiotic and antibiotic groups. In the placebo group, the prevalence of subjects with P.gingivalis decreased. However, there were no significant differences between groups.
The presented studies have led to various conclusions about the effectiveness of probiotics in the treatment of periodontal disease, and could be summarized as follow:

CONCLUSION:
Based on this review, there is currently insufficient evidence supporting the use of probiotics to manage (i.e. prevent or treat) periodontal disease. However, as none of the studies reported serious adverse events, and current data does not indicate increased risks of periodontitis due to probiotic therapy, there is no strong argument against such treatment either. For periodontitis, sufficient evidence is in reach to upgrade the evidence level with regards to one (very frequently used) parameter, namely PPD. Similarly, indicators of gingival inflammation were found to be positively affected by probiotic therapy. More studies in this direction might thus be desirable. Overall,

clinical studies investigating probiotics and oral health should strive for more standardized designs and more complete reporting. In conclusion, there is a relatively large and growing number of controlled trials investigating probiotic management of periodontal diseases. A growing number of studies support probiotic therapy to prevent or treat gingivitis and periodontitis. Completing this overview our team is ready to start a project on probiotics application for periodontal disease treatment taking advantage of the achievements of colleagues up to date and taking into account all recommendations for future research.

ACKNOWLEDGEMENT
This review is part of a project SDP – 04/2017 "Antimicrobial activity of probiotic strains (lactobacilli and bifidobacteria) on periodontopathogenic microorganisms" kindly funded by the Medical University of Plovdiv.

REFERENCIES:

1. Gruner Deborah, S.Paris, F. Schwendicke Probiotics for managing caries and periodontitis: Systematic review and meta-analysis, Journal of Dentistry 48 (2016) 16–25.
2. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. Periodontol 2000 1994;5:78-111.
3. Hillman JD, Socransky SS, Shivers M. The relationships between streptococcal species and periodontopathic bacteria in human dental plaque. Arch Oral Biol 1985;30(11-12):791-95.
4. Köll-Klais P, Mändar R, Leibur E, Marcotte H, Hammarström L, Mikelsaar M. Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. Oral Microbiol Immunol 2005: 20: 354–361.
5. Listgarten MA. Pathogenesis of Periodontitis. J Clin Periodontol 1986;13(5):418-30.
6. Maiden MF, Tanner A, McArdle S, Najpauer K, Goodson JM (1991). Tetracycline fiber therapy monitored by DNA probe and cultural methods. J Periodontal Res 26:452-459.
7. Marcos M. Invernici, Sérgio L. Salvador, Pedro H. F. Silva, Mariana S. M. Soares, Renato Casarin, Daniela B. Palioto, Sérgio L. S. Souza, Mario Taba Jr., Arthur B. Novaes Jr, Flávia A. C. Furlaneto, Michel R. Messora, Effects of Bifidobacterium Probiotic on the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial Journal Of Clinical Periodontology · August 2018 DOI: 10.1111/jcpe.12995.
8. Marcotte H, Köll-Klais P, Hultberg A, Zhao Y, Gmur R, Mändar R, Mikelsaar M, Hammarström L. Expression of single-chain antibody against RgpA protease of Porphyromonas gingivalis in Lactobacillus. J Appl Microbiol 2005: 100: 256–263.
9. Marsh, Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease, Adv. Dent. Res. 8 (2) (1994) 263 – 271.
10. 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.
11. Newman H. Plaque and chronic inflammatory periodontal disease. A question of ecology. J Clin Periodontol 1990: 17: 533–541.
12. Oliveira, L. F., Salvador, S. L., Silva, P. H., Furlaneto, F. A., Figueiredo, L., Casarin, R., Ervolino, E., Palioto, D. B., Souza, S. L., Taba, M., Jr., Novaes, A. B., Jr. & Messora,M. R. (2017) Benefits of Bifidobacterium animalis subsp. lactis Probiotic in Experimental Periodontitis. J Periodontol 88, 197-208. doi:10.1902/jop.2016.160217.
13. Penala S, Kalakonda B, Pathakota KR, et al. Efficacy of local use of probiotics as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis and halitosis: a randomized controlled trial. J Res Pharm Pract. 2016;5.
14. Quirynen M, Teughels W, De Soete M, van Steenberghe D (2002). Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. Periodontol 2000 28:72-90.

15. Quirynen M, De Soete M, Dierickx K, van Steenberghe D. The intraoral translocation of periodontal pathogens jeopardises the outcome of periodontal therapy. J Clin Periodontol 2001;28(6):499-507.
16. Rhemrev GE, Timmerman MF, Veldkamp I, Van Winkelhoff AJ, Van der Velden U (2006). Immediate effect of instrumentation on the subgingival microflora in deep inflamed pockets under strict plaque control. J Clin Periodontol 33:42-48.
17. Socransky S, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. Periodontol 2000 2002: 28: 12–55. 6] P.D.
18. Socransky S, Haffajee A. Periodontal microbial ecology. Periodontol 2000 2005: 38: 135–187.
19. Stamatova I, Kari K, Meurman JH. In vitro evaluation of antimicrobial activity of putative probiotic lactobacilli against oral pathogens. Int J Probiotics Prebiotics 2008: 2: 225–232.
20. Stamotova I.,J. H. Meurman Probiotics and periodontal disease Periodontology 2000, Vol. 51, 2009, 141–151.
21. Taubman MA, Valverde P, Han X, Kawai T (2005). Immune response: the key to bone resorption in periodontal disease. J Periodontol 76(11 Suppl):2033-2041.
22. Tekce, M., Ince, G., Gursoy, H., Dirikan Ipci, S., Cakar, G., Kadir, T. & Yilmaz, S. (2015) Clinical and microbiological effects of probiotic lozenges in the treatment of chronic periodontitis: a 1-year follow-up study. J Clin Periodontol 42, 363-372. doi:10.1111/jcpe.12387
23. 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.
24. Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic Lactobacilli reuteri (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. J Oral Microbiol. 2010.
25. Wennström JL. Rinsing, irrigation and sustained local delivery. In: Lang N, Karring T, Lindhe J, editors. Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology. Chemicals in Periodontology. Berlin: Quntessenz Verlag, 1997: 131–151.
26. Wilson M (2005). Manipulation of the indigenous microbiota. In: Microbial inhabitants of humans. Wilson M, editor. New York: Cambridge University Press, pp. 395-416.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ОЦЕНКА НА ЕФЕКТИВНОСТТА ОТ УПОТРЕБАТА НА ЕМАЙЛОВИ МАТРИКСНИ ДЕРИВАТНИ ПРОТЕИНИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ГИНГИВАЛНИ РЕЦЕСИИ

Никола Стаменов*, Елка Попова*, Татяна Лютакова, Даниела Вакарелска**, Мария Георгиева****
***Катедра „Пародонтология и ЗОЛ“, ФДМ-Пловдив, МУ-Пловдив**
****Студент по дентална медицина, ФДМ-Пловдив, МУ-Пловдив**

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF THE ENAMEL MATRIX DERIVATE PROTEINS IN THE TREATMENT OF GINGIVAL RECESSION

Nikola Stamenov*, Elka Popova*, Tatyana Ljutakova, Daniela Vakarelska**, Maria Georgieva****
***Department of Periodontology and oral diseases, Faculty of dental medicine, Medical University-Plovdiv**
****Student in dental medicine, Faculty of dental medicine, Medical University-Plovdiv**

Abstract. Gingival recession occurs when the gingival margin is apical to the cementoenamel junction, clinically resulting in exposure of the root surface and loss of attachment. A range of plastic surgery procedures have been proposed for the treatment of gingival recession, including free gingival graft, connective tissue graft, guided tissue regeneration and coronally advanced flap. The aim of our study is to examine the effect of enamel matrix derivate proteins in the treatment of gingival recessions with coronally advanced flap. Results: The use of enamel matrix derivate proteins leads to better result in gingival recession treatment in relation to the width of the gingival recession, the root coverage and the formation of new attachment. Conclusion: Despite the absence of significant clinical differences in the results of both groups, the addition of enamel matrix derivate proteins leads to an increase in the probability of achieving a complete root surface coverage with clinically and aesthetically satisfactory results.

ВЪВЕДЕНИЕ

Гингивалната рецесия е резултат от апикално преместване на маргиналната гингива спрямо емайло-циментовата връзка, което води до оголване на повърхността на корена и загуба на прикрепване (Zucchelli, 2009).

Гингивалните рецесии може да се класифицират според тежестта им и спрямо прогнозата за кореново покритие с мукогингивална хирургия. Според класификацията на Miller пациентите с I и II клас гингивални рецесии нямат загуба на епително прикрепване в интерпроксималната област и пълно покритие на корена е постижимо. При III клас гингивални рецесии, загубата на епително прикрепване е лека до умерена степен и е

възможно само частично покритие на корена.При клас IV интерпроксималната тъканна загуба е толкова тежка, че покритието на корена е невъзможно (Miller, 1985).

Изборът на хирургична техника за покриване на гингивалната рецесия зависи главно от нуждите на пациентите и от локалните анатомични характеристики, като например височина и ширина на рецесията, интерденталните размери на меките тъкани, наличието на рецесии на съседни зъби, кариеси на корените и цервикални абразии (de Sanctis, 2007). Предложени са редица процедури за пластична хирургия за лечение на гингивални рецесии, включително свободна гингивална присадка (СГП), трансплантация на съединителна тъкан (ТСТ), направляванна тъкана регенерация (НТР) и коронарно преместено ламбо (КПЛ) (Jankovic, 2010).

Една от най-широко използваните хирургически техники за покритие на корена е коронарно преместено ламбо (Pini-Prato, 1999). Когато тази техника се използва при пациенти с класове I и II по Miller, постигнатото средно покритие на корена е между 64% и 99%, а естетичните резултати са много добри, без да е необходимо да има втора хирургическа процедура (Guinard, 1978),(Harris, 1994). Процедурата е лесна за изпълнение и може да се използва за лечение на множествени рецесии (Berlucchi, 2005).

Използването на емайлови матриксни протеинови деривати (ЕМДП) е един от начините за тъканно инженерство при регенеративното пародонтално лечение. Предполага се,
че тези протеини, които участват в образуването на цемент по време на развитието на корена и пародонталните тъкани, имат потенциал да предизвикат регенерация на епителното прикрепване. ЕМДП, събрани от ембрионални свински зъби,са широко изучавани и проучвани върху животни и хора и са предоставени доказателства за възстановяване на тъканите.

В тази обзорна статия сравняваме клиничните ефекти на коронарно преместено ламбо с и без емайлови матриксни дериватни протеини при лечението на гингивална рецесия.

РЕЗУЛТАТИ

Най-важни клинични параметри при лечението на гингивални рецесии, са: височина на рецесията, ширина на рецесията, ниво на епително прикрепване, ширина на кератинизираната тъкан и процент на кореновото покритие. Ние проучихме използването им върху група хора, лекувани посредством комбинация от емайлови матриксни дериватни протеини и коронарно преместено ламбо и контролна група хора, лекувани единствено посредством коронарно преместено ламбо и стигнахме до следните резултати от двете групи.

Височина на рецесията

Този параметър е изследван във всички проучвания, свързани с лечението на гингивална рецесия като височината на рецесията намалява и при пациентите, при които са използвани ЕМДП и без ЕМДП, но намалението е по–голямо в първия случай (Abbas, 2003), (McGuire, 2003), (Heijl, 1997), (Modica, 2000). Въпреки това, разликата във височината на рецесията между двете групи (с и без ЕМДП) е статистически значима само в три проучвания: Cueva et al. (2004) – намаление от 2.77±0.62 mm до 0.19±0.15 mm при групата с ЕМДП в сравнение с 2.68 ± 0.65mm до 0.77±0.25 mm ($p < 0.001$) при групата без ЕМДП; Castellanos et al. (2006) - намаление от 2.68 ± 1.63 mm до 0.36 ± 0.60 mm при групата с ЕМДП в сравнение с 2.31±1.52 до 0.90±0.95 mm ($p < 0.05$) при групата без ЕМДП и Pilloni et al.(2006) - намаление от 2.86±0.64 mm до 0.13±0.06 mm при групата с ЕМДП в сравнение с от 2.66 ± 0.70 mm до 1.53±0.50 mm ($p < 0.001$) при групата без ЕМДП. В друго изследване Gagan (2012) установява, че средната височина на гингивалната рецесия в началото е 3,96±1,04 мм, а след шест месеца намалява до 0,56±0,55 mm, със средно намаление от 3,4±0,97mm, при групата лекувана с ЕМДП.

Широчина на рецесията

Има няколко проучвания, които изследват ефекта на ЕМДП върху широчината на рецесията, като тя намалява и в групата, при която са използвани ЕМДП и в групата без тях, но намалението е значително по–голямо в първата. Въпреки това разликата между двете групи е статистически значима само в три изследвания (Cueva, 2004),(Spahr, 2005), (Castellanos, 2006). Cueva (2004) установява редукция от 3.92±0.36 мм до 0.80±0.50 мм при групата с ЕМДП срещу редукция от 3.80±0.30 мм до 2.11±0.50 мм (p‹ 0.001) при групата без ЕМДП. Година по-късно Spahr (2005) установява редукция от 4.33±0.77 мм до 2.88±1.61 мм при групата с ЕМДП срещу редукция от 4.42±0.81 мм до 1.95±1.72 мм (p=0.0274) при групата без ЕМДП. Още една година по-късно Castellanos, (2006) установява редукция от 4.27±2.06 мм до 0.77±0.87 мм при групата с ЕМДП срещу редукция от 3.68±1.91 мм до 1.72±1.31 мм (p=0.025) при групата без ЕМДП.

Ниво на епителното прикрепване

Нивото на епителното прикрепване намалява и в групата с използване на ЕМДП и в групата без ЕМДП, но редукцията е по–голяма в първата (Modica, 2000), (Hägewald, 2002), (Cueva, 2004), (Del Pizzo, 2005), (Spahr, 2005), (Castellanos, 2006), (Pilloni, 2006), (Cordaro, 2012). Само при проучване направено от Pilloni (2006) разликата в нивото на епителното прикрепване между двете групи е статистически значима като редукция от 3.80±0.67 мм до 1.00±0.00 мм се установява при групата с ЕМДП срещу редукция от 3.60±0.70 мм до 1.53±0.50 мм (p‹0.001) при групата без ЕМДП. Според Gagan (2012) средното ниво на епително прикрепване преди лечението е 4.93±1.03 mm, а на шестия месец е 1.22±0.42 мм със средно повишение на нивото на епителното прикрепване 3,70±1,00 mm, при групата с ЕМДП. В групата без ЕМДП нивото на епителното прикрепване преди лечението е 4.54±0.5 mm и на шестия месец е 1,75±0,49 мм със средно увеличение на нивото на епителното прикрепване от 2.79±0.41 mm. Средната печалба на нивото на епителното прикрепване за шест месеца е статистически значимо (P<0.05) в сравнение с нивото преди лечението на рецесиите.На шестия месец средната печалба на епително прикрепване в групата с ЕМДП е 3.70±1.00 мм в сравнение с печалбата на епително прикрепване на групата без ЕМДП (2.79±0.49 mm), разликата в печалбата е статистически значима (P<0.05) (Gagan, 2012).

Широчина на кератинизираната тъкан

Pilloni (2006) установява, че широчината на кератинизираната тъкан намалява в групата, при която не се използва ЕМДП. В други проучвания широчината на кератинизираната тъкан се увеличава и в двете групи, но увеличението е значително по – голямо в групата с ЕМДП. Въпреки това разликата в този параметър между двете изследвани групи е статистически значима само в три проучвания (Hägewald, 2002), (Cueva, 2004), (Pilloni, 2006). Hägewald (2002) установява увеличение от 2.10±1.00 мм до 2.80±0.90 мм при групата с ЕМДП срещу увеличение от 2.40±1.00 мм до 2.70±0.90 мм (p=0.003) при групата без ЕМДП. Cueva (2004) установява увеличение от 2.04±0.55 мм до 2.64±0.28 мм при групата с ЕМДП срещу увеличение от 2.14±0.43 до 2.09±0.24 мм при групата без ЕМДП. Pilloni (2006) установява увеличение от 1.80±0.75 мм до 1.93±0.50 мм при групата с ЕМДП срещу увеличение от 1.66±0.60 мм до 1.46±0.60 мм (p‹0.05) при групата без ЕМДП. В проучването на Gagan (2012) средната широчината на кератинизираната гингива при групата с ЕМДП преди лечението е 3.23±0.43 mm и на шестия месеца, тя е 6.18±0.59 mm , т.е. значително е увеличена широчината на кератинизираната гингива (средно 2.95±0.57 mm) на шестия месец в сравнение със стойността преди лечението при групата с ЕМДП.

Средната широчина на кератинизираната гингива преди лечението за групата без ЕМДП е 3,58±0,5 mm и на шестия месец е 6.25±0.79 mm със средно увеличение на широчината на кератинизираната гингива с 2,66±0,56 mm на шестия месец, което е статистически значимо (P<0.05), когато се сравнява със стойностите преди лечението. Разликата в средното увеличение на широчината на кератинизираната тъкан в групата с ЕМДП (2.95±0.97 mm) на шестия месец в сравнение със средното увеличение на широчината на кератинизираната тъкан в групата без ЕМДП (2.66±0.56 mm), не се оценява като статистически значима (Gagan, 2012) .

Процент на кореново покритие

Pilloni (2006) установява най-голям процент на кореново покритие (93.8±12.9%) при групата с ЕМДП, с пълно покритие в 13 от 15 третирани повърхности в сравнение с групата без ЕМДП. Най–ниската стойност на този параметър (62.2%) е тази на групата без ЕМДП на Castellanos (2006) с пълно покритие само в 4 от 11 третирани места. В друго проучване на Cueva (2004), 7 места са първоначално идентифицирани като III клас гингивална рецесия по Miller. От тях три са лекувани с ЕМДП, докато четири са контроли. Пълно покритие е постигнато при две рецесии в първата група**.** На шестия месец се постига средно кореново покритие в групата с ЕМДП изледвани от Gagan (2012) от 86,30% и 79,56% в групата без ЕМДП, което съответства на средно намаление на рецесията с 3,41±0,97 mm в групата с ЕМДП и 2,81±0,41 mm в групата без. Когато се направи сравнение между двете групи на шестия месец разликата в кореновото покритие между тях е статистически значима (P<0.05).

Хистологични находки

Няколко клинични проучвания са направени, за да се установи действието на ЕМДП за лечението на различни видове пародонтални дефекти. Благодарение на тези проучвания, при които се представя ефикасността при комбинираните процедури, клиницистът може да получи ценна информация за едно алтернативно лечение, чрез което може да се получат успешни и предвидими резултати за покритие на кореновата повърхност. Три биопсични изследвания установяват, че може да се постигне истинска периодонтална регенерация чрез топикално прилагане на ЕМДП (YuknaRA, 2000), (Windisch, 2002), (Cochran, 2003).

Хистологични анализи на костни дефекти, лекувани с емайловите матриксни дериватни протеини показват образуването на нов ацелуларен външен цементов слой, прикрепен към основния дентин. В допълнение може да се наблюдава нов периодонтален лигамент, включващ прикрепването на функционално ориентирани колагенови влакна и алвеоларна кост (Heijl, 1997). При изследване върху кучета с предизвикана гингивална рецесия, лекувани хирургично с КПЛ и с КПЛ+ЕМДП, хистометричният анализ е показал идентични резултати, що се отнася до кореново покритие и възстановяване на тъкани (Sallum, 2003).

Друг автор установява, че въпреки вариациите в резултатите, микроскопските анализи разкриват новообразуван цемент, с прикрепване от съединителнотъканни фибри и острови от костна тъкан при корените лекувани с ЕМДП (Holbrook, 1983), (Rasperini, 2000), (McGuire, 2003). Тези открития съвпадат с резултатите от проучването на Castellanos (2006), който съобщава за периодонтална регенерация на тъкан, която е анализирана хистологично. Ролята на ЕМДП в периодонталната регенерация е демонстрирана и в експерименталните рецесии от Heijl (1997). Механизмът на индуцираната от ЕМДП периодонтална регенерация изглежда включва клетки на периодонталния лигамент (Hammarström, 1997). ЕМДП, от които амелогенините съставляват основен компонент (Brookes, 1995), изглежда, имитират ембрионалните фази на одонтогенезата, главно чрез насърчаване на образуването на подобна на цемента минерализирана тъкан, която може да

служи като матрица за репопулация на клетки на периодонталния лигамент (Hammarström, 1997), (Gestrelius, 2000).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение може да се каже, че използването на ЕМДП при лечение на гингивална рецесия и комбинацията КПЛ+ЕМДП е значително по-ефикасна от КПЛ само по отношение на кореновото покритие. В някои изследвания са открити малки, незначими клинични разлики в полза на комбинацията КПЛ+ЕМДП. В други проучвания , добавянето на ЕМДП води до по-големи резултати при кореновото покритие. Разликата в стойностите при групата с ЕМДП в сравнение с тази без ЕМДП по отношение широчината на рецесията също е статистически значима. Ето защо може да се каже, че прилагането на емайлови матриксни деривати може да подобри клиничния резултат от хирургичната корекция на гингивалната рецесия с техниката на коронарно преместено ламбо, особено по отношение на кореновото покритие, ширината на кератинизираната тъкан и размера на рецесията. По този начин, въпреки липсата на голяма обща разлика между лечението с КПЛ+ЕМДП и само с КПЛ, добавянето на ЕМДП увеличава вероятността за постигане на пълно кореново покритие с клинично и естетически задоволителни резултати.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Abbas F, Wennström J, Van der Weijden F, Schneiders T, Van der Velden U. Surgical treatment of gingival recessions using emdogain gel:clinical procedure and case reports. Int J Periodontics Restorative Dent. 2003;23:607-13.
2. Berlucchi I, Francetti L, Del Fabbro M, Basso M, Weinstein RL. The influence of anatomical features on the outcome of gingival recessions treated with coronally advanced flap and enamel matrix derivative: a 1-year prospective study. J Periodontol. 2005;76:899-907.
3. Berlucchi I, Francetti L, Del Fabbro M, Testori T, Weinstein RL. Enamelmatrix proteins (Emdogain) in combination with coronally advanced flapor subepithelial connective tissue graft in the treatment of shallow gingivalrecessions. Int J Periodontics Restorative Dent. 2002;22:583-93.
4. Brookes SJ, Robinson C, Kirkham J, Bonass WA. Biochemistry and molecular biology of amelogenin proteins of developing dental enamel. Archs Oral Biol. 1995;40:1-14.
5. Castellanos AT, de la Rosa MR, de la Garza M, Caffesse RG. Enamel matrix derivative and coronal flaps to cover marginal tissue recessions. J Periodontol. 2006;77:7-14.
6. Cochran DL, Jones A, HeijlL,Mellonig JT, Schoolfield J, King GN. Periodontal regeneration with a combination of enamel matrix proteins and autogenous bone grafting.JPeriodontol 2003;74:1269–1281.
7. Cordaro L, di Torresanto VM, Torsello F. Split-Mouth comparison of a coronally advanced flap with or without enamel matrix derivative for coverage of multiple gingival recession defects: 6- and 24-month followup. Int J Periodontics Restorative Dent. 2012;32:10-20.
8. Cueva MA, Boltchi FA, Hallmon WW, Nunn ME, Rivera-Hidalgo F, ReesT. A comparative study of coronally advanced flaps with and without the addition of enamel matrix derivative in the treatment of marginal tissue recession. J Periodontol. 2004;75:949-56.
9. de Sanctis M, Zucchelli G. Coronally advanced flap: a modified surgical approach for isolated recession type defects: three-year results. J Clin Periodontol. 2007;34:262–68.
10. Del Pizzo M, Zucchelli G, Modica F, Villa R, Debernardi C. Coronally advanced flap with or without enamel matrix derivative for root coverage: a 2-year study. J Clin Periodontol. 2005;32:1181-7.

11. Gagan R. Jaiswal, Rajesh Kumar, Parag M. Khatri, Shradha G. Jaiswal,M. L. Bhongade The effectiveness of enamel matrixprotein (Emdogain®) in combinationwith coronally advanced flap in thetreatment of multiple marginal tissuerecession: A clinical study. Jpurnal of Indian Society of Periodontology-Vol 16, issue 2, apr-jun 2012.
12. Gestrelius S, Lyngstadaas SP, Hammarström L. Emdogain: Periodontal regeneration based on biominicry. Clin Oral Investig. 2000;4:120-5.
13. Guinard, E. A. and Caffesse, R. G.: Treatment of localized gingival recessions, Part III. Comparison of results obtained with lateral sliding and coronally repositioned flaps. J Periodontol. 1978;49:457-61.
14. Hägewald S, Spahr A, Rompola E, Holler B, HeijI L, Bernimoulm J-P.Comparative study of Emdogain® and coronally advanced flap technique in the treatment of human gingival recessions: a prospective controlled clinical study. J Clin Periodontol. 2002;29:35-41.
15. Hammarström L, Heijl L, Gestrelius S. Periodontal regeneration in a buccal dehiscence model in monkeys after application of enamel matrix proteins. J Clin Periodontol. 1997;24:669-77. McGuire MK, Cochran DL. Evaluation of human recession defectstreated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue. Part 2: Histological evaluation. J Periodontol. 2003;74:1126-35.
16. Hammarström L. Enamel matrix, cementum development andregeneration. J Clin Periodontol. 1997;24:658-68.
17. Hammarström L. Enamel matrix, cementum development andregeneration. J Clin Periodontol. 1997;24:658-68.
18. Harris RJ, Harris AW. The coronally positioned pedicle graft with inlaidmargins: a predictable Method of Obtaining root coverage of shallow defects. Int J Periodontics Restorative Dent. 1994;25:229-41.
19. Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human experimental defect: a case report. J Clin Periodontol. 1997;24:693-96.
20. Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one humanexperimental defect. A case report. J Clin Periodontol. 1997;24:693-6.
21. Henriques PSG, Pelegrine AA, Nogueira AA, Borghi MM. Application of subepithelial connective tissue graft with or without enamel matrixderivative for root coverage: a split-mouth randomized study. J Oral Sci.2010;52:463-71.
22. Holbrook T, Ochsenbein C. Complete coverage of the denuded rootsurface with a one-stage gingival graft. Int J PeriodonticsRestorativeDent.1983;3:8-27
23. Jankovic S, Aleksic Z, Milinkovic I, Dimitrijevic B. The coronally advancedflap in combination with Platelet-rich Fibrin (PRF) and enamel matrixderivative in the treatment of gingival recession: A comparative study.Eur J Esthet Dent. 2010;5:260-73.
24. Kuru B, Yilmaz S, Noyan U. Treatment of gingival recession using enamel matrix proteins: a case report wıth 4-year follow-up. Quintessence Int.2007;38:254-62.
25. McGuire MK, Numm M. Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue. Part 1: comparison of clinical parameters. J Periodontol. 2003;74:1110-25.
26. Miller PD. A classification of marginal tissue recession. Int J PeriodonticsRestorative Dent.1985;5:8-13.
27. Modica F, Del Pizzo M, Roccuzzo M, Romagnoli R. Coronally advanced flap for the treatment of buccal gingival recessions with and without enamel matrix derivative: a split-mouth study. J Periodontol. 2000;71:1693-8.
28. Moriyama T, Matsumoto S, Makiishi T. Root coverage technique with enamel matrix derivative. Bull Tokio Dent Coll. 2009;50:97-104.
29. Moses O, Artzi Z, Sculean A, Tal H, Kozlovsky A, Romanos GE, NemcovskyCE. Comparative study of two root coverage procedures: a 24-monthfollow-up multicenter study. J Periodontol. 2006;77:195-202.

30. Pilloni A, Paolantonio M, Camargo PM. Root coverage with coronally positioned flap used in combination with enamel matrix derivative:18-month clinical evaluation. J Periodontol. 2006;77:2031-9.
31. Pini-Prato GP, Baldi C, Pagliaro U, Nieri M, Saletta D, Rotundo R, Cortellini P. Coronally advanced flap procedure for root coverage. Treatment of root surface: Root planning versus polishing. J Periodontol. 1999;70:1064-76.
32. Spahr A, Hägewald S, Tsoulfidou F, Rompola E, Heijl L. Coverage ofMiller class I and II recession defects using enamel matrix proteins versus coronally advanced flap technique: a 2-year report. J Periodontol. 2005;76:1871-80.
33. Windisch P, Sculean A, Klein F, et al. Comparison of clinical, radiographic, and histometric measurements following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins in human periodontal defects. J Periodontol2002;73:409–417.
34. YuknaRA, MellonigJT. Histologic evaluation ofperiodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative.A 10- case series. J Periodontol 2000;71:752–759.
35. Zucchelli G, De Sanctis M. Treatment of multiple recession-type defects in patients with esthetic demands. J Periodontol. 2000;71:1506-14
36. Zucchelli G, Mele M, Mazzotti C, Marzadori M, Montebugnoli L, De Sanctis M. Coronally advanced flap with and without vertical releasing incisions for the treatment of multiple gingival recessions: a comparative controlled randomized clinical trial. J Periodontol. 2009;80:1083-94.
37. Zucchelli G, Mele M, Mazzotti C, Marzadori M, Montebugnoli L, De Sanctis M. Coronally advanced flap with and without vertical releasing incisions for the treatment of multiple gingival recessions: a comparative controlled randomized clinical trial. J Periodontol. 2009;80:1083-94.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ПАРОДОНТАЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ КАТО ПРИЧИНА ЗА ХАЛИТОЗАТА

Никола Стаменов*, Елка Попова*, Жанета Абаджиева, Магдалена Господинова**, Неси Дикме**, Стоян Георгиев****
***Катедра „Пародонтология и ЗОЛ“, ФДМ-Пловдив, МУ-Пловдив**
****Студент по дентална медицина, ФДМ-Пловдив, МУ-Пловдив**

PERIODNTAL DISEASES AS A CAUSE FOR HALITOSIS

Nikola Stamenov*, Elka Popova*, Janeta Adadjieva, Magdalena Gospodinova**, Nesi Dikme**, Stoyan Georgiev****
***Department of Periodontology and oral diseases, Faculty of dental medicine, Medical University-Plovdiv**
****Student in dental medicine, Faculty of dental medicine, Medical University-Plovdiv**

Abstract. Many people with periodontal disease complain from halitosis. The objective of our study is to investigate the relationship between halitosis and periodontal disease. There is significant correlation between volitile sulfur compounds,tongue coating and periodontal disease. More than 70 % of people with halitosis has periodontal disease. The results suggest that periodontal disease-associated oral bacteria in tongue coating are closely related to halitosis.
Keywords: halitosis, periodontal, disease, gingivitis, periodontitis

ВЪВЕДЕНИЕ

Пациентите с пародонтални заболявания често се оплакват от лош дъх. Според някои клинични проучвания има установени възможни взаимоотношения между халитозата и развитието на пародонтално заболяване. Има хипотези, че летливите серни съединения могат да бъдат отговорни за ускорената деструкция на пародонталните тъкани. Нещо повече, морфологията на пародонталния джоб създава идеална предпоставка за развитието на сяропродуциращите бактерии.

ЦЕЛ

Целта на настоящата статия е да обобщи и оцени наличната информация за халитозата и да определи дали има връзка между хроничния пародонтит и лошия дъх от устата.

ВРЪЗКА МЕЖДУ ХАЛИТОЗАТА И ПАРОДОНТАЛНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

От десетилетия учените са заинтригувани от въпроса има или няма връзка между лошия дъх и пародонталните заболявания. Rizzo(1967) е един от първите, описали връзката

между продуцирането на сероводород и появата на активни пародонтални джобове (Rizzo,1967). Той установява, че в дълбоките джобове има високи концентрации на сероводород. Десет години по-късно Tonzetich(1978) открива, че повишаването на летливите серни съединения в дъха е свързано с джобове с дълбочина над 3 мм (Tonzetich-1978). След кюретаж и корективна пародонтална хирургия тези концентрации се редуцират. Rosenberg et al. (1991) изследват 41 участници с лош дъх (Rosenberg 1991). При пациентите с един или повече джобове с дълбочина > 5 мм се установява увеличаване с 30% на стойностите на летливите серни съединения в стабилно състояние. Въпреки това, корелацията (корелационен анализ на Pearson) между наличието на тези джобове и стойностите на летливите съединения на сярата и органолептичните стойности, е много слаба. Тъй като само малък брой от участниците показват задълбочаване на джобовете, не може да се открие връзка между броя на джобовете и лошия дъх. Yaegaki et Sanada (1992) изследват състава на дъха при 31 участници, за да преценят дали се наблюдава увеличаване на производството на летливи серни съединения в случаите на пародонтални заболявания (Yaegaki 1992). Те установяват наличие на повишени концентрации на летливи серни съединения при пациенти с дълбочина на сондиране ≥ 4 mm, особено при високи концентрации на метилмеркаптан. Предполага се, че метилмеркаптанът има подчертан ефект върху пропускливостта на устната лигавица (Ng W, 1984). Метил меркаптанът може да бъде димеризиран до диметил сулфид и тъй като сулфидите се считат за силно цитотоксични, метилмеркаптанът може да ускори развитието на заболяването (Yaegaki K, 1992). При изследването на Yaegaki et Sanada, съотношението метилмеркаптан / сероводород е много по-високо при пациенти с дълбочина на сондиране ≥ 4 mm. По подобен начин съотношението между образуването на летливи серни съединения и метилмеркаптан се увеличава пропорционално с индекса на кървене. Това увеличение може да бъде намалено чрез почистване на езика при здрави индивиди и при пациенти с пародонтит. При пациентите с пародонтит, производството на летливи серни съединения е четири пъти повече от това на контролите, както и съотношението метилмеркаптан / сероводород. Yaegaki et Sanada установяват, че при пациенти с пародонтит са налице по-големи количества летливи серни съединения и по-специално метилмеркаптан в устната кухина. Основният източник на метилмеркаптан са налепите по езика. Bosy et Co (1994) изследват 127 участници за да проучат връзката между лошия дъх, пародонталните индекси и трипсин-подобната активност на пародонтопатогените, използвайки BANA тест (Bosy A, 1994). След сравняване на халитозата при хора с и без пародонтално заболяване, те правят заключение че няма статистически значими разлики между групите за всеки от измерените параметри. Наличието на джобове не може да се свърже със стойностите на органолептичните показатели или нивата на летливите серни съединения. Плаковите и гингивалните индекси нямат връзка с нивата на летливите серни съединения и са слабо асоциирани с органолептичните нива, въпреки че лошият дъх е с 19% по-малко при пародонтално здравите пациенти, и при тях може да се наблюдава халитоза.

BANA-позитивните организми, които са установени при пародонтални заболявания, също се откриват и по незасегнатите повърхности на гингивата и езика. Това което трябва да се подчертае е, че е установена статистически значима асоциация между лошия дъх и мириса на зъбите, предполагайки че интерпроксималния мирис не произхожда от периодонталните джобове , а от локалната междузъбна плака,която играе индиректна връзка между периодонталните инфекции и лошия дъх (Bosy A, 1994).

Kozlovsky et al (1994) изследват 52-ма израелци, като използват BANA теста, за да установят възможна връзка с лошия дъх. Те взимат проби от четири места (плиткия джоб, дълбокия джоб, гърба на езика и слюнката) (Kozlovsky A, 1994). Открива се статисически значимо съотношение между халитозата и дълбочината на джоба при сондиране, касто и между миризмата на слюнката и гингивалните индекси. Резултатите от BANA пробите не са свързани с резултатите от сулфидния мониторинг, който показва присъствието на други летливи органични съединия (кадеверин) при лошия дъх. BANA тестът може да е полезен

като съпътстващ тест за измерване на летливи сулфидни съединения. Miyazaki et al (1995) откриват статистически значими съотношения между стойностите на летливите серни съединения и обложеността на езика при пародонтални заболявания (Miyazaki H,1995).

Друго проучване,проведено от De Boever et Loesche (1995) отхвърля възможната връзка между лошия дъх и пародонталните заболявания (De Boever 1995). При пациенти с дълбоки фисури, по-голямото количество бактериална плака може да създаде среда, резистентна срещу отмиващото действие на слюнката. Описана е връзка между лошия дъх и пародонталните индекси- когато броя и дълбочината на джобовете се увеличават, халитозата намалява. Solder et al (2000) изследват 1681 пациенти и потвърждават тезата, че лошият дъх има статистически значима връзка с оралната хигиена и пародонталните заболявания (SolderB 2000). Пациентите с халитоза имат по-тежко пародонтално заболяване, изразено като процент-дълбочина на джобовете ≥5мм.

Morita et Wang (2001) откриват статистически значими корелации между индекса на кървене и летливите серни съединения. Те доказват и връзката между нивата на сулфидни и серни съединения на местата с ниска до умерена костна загуба (Morita 2001).

Figuereido et al (2002) търсят възможна връзка между позитивен BANA- тест и клинични параметри, включително лошия дъх (Figuereido 2002). Техните изследвания показват връзка между летливите серни съединения и BANA-резултатите от субгингивалната плака, но само при пациенти с пародонтит (тези с джобове >3мм). В контролната група (хора с джобове от <3мм) няма връзка между летливите серни съединения и BANA-резултатите.

Stamou et al (2005) не отчитат същесвена връзка между гингивалните индекси, плаковите индекси и дълбочината на сондиране с нивата на лошия дъх или нивата на летливите серни съединения (Stamou 2005). Тяхното проучване подкрепя мнението на Bosy et al (1994) ,че това по-вероятно е косвен фактор, а интерденталната плака е отговорна за връзката между лошия дъх и пародонталните заболявания (Bosy 1994).

При обширно проучване на Liu et al (2006) проведено с участието на 2000 китайци е установена връзка между летливите серни съединения и налепите на езика, модифицирания sulcus bleeding индекс, калкулус индекса и дълбочината на джобовете (Liu 2006). Calil et el (2009) смята, че гърба на езика е главната причина за лошия дъх, въпреки слабата асоциация между летливите серни съединения и пародонталните индекси, която може да се отчете (Calil 2009).

Друго мащабно излседване на 2000 пациенти с лош дъх, проведено от Quirynen et al (2009) отразява връзката между дълбочината на джобовете при сондиране и летливите серни съединения (Quirynen 2009).

При малък брой пациенти гингивита и пародонтита могат да се посочат като причина за халитозата (3,8% и 7,4% съответно). Най-честата причина за лошия дъх са налепите на езика(43,3%).

Прочуване, проведено от Takeuchi et al (2010) на 823 японци, потвърждава връзката между пародонталните заболявания и лошия дъх. Колкото по-тежък става лошия дъх, по-високи стават резултатите на хидроген сулфид, метил меркаптан, диметил сулфид и летливите серни съединения (Takeuchi 2010).

Скорошно изследване на Apatzidou et al (2013) показва връзката между лошия дъх и пародонталните заболявания. Те установяват, че лошият дъх е по-вероятно да се получи при пациенти с гингивит или пародонтит. Въпреки това,повърхността на езика остава най-важния източник на лош дъх, както при пародонтално здрави пациенти, така и при такива с гингивит и пародонтит.

Доказано е, че в сравнение с пародонтално здравите пациенти, пациентите с пародонтит имат по-големите количества на P.gingivalis по гърба на езика си. Ако количеството на P.gingivalis се увеличава трикратно,то е два пъти по-вероятно пациентът да има халитоза (Apatzidou 2013).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение може да се каже, че летливите серни съединения и обложеният език са драстично занижени в резултат на остъргване на езика, като част от пародонталното лечение на пациентите. Облагането по езика може да се възобнови, следователно за да се контролира този процес, пациентите трябва да имат добра орална хигиена. Резултатите показват, че остъргването на езика може значително да повлияе халитозата. Проучването посочва, че лошия дъх от устата е свързан с лошата орална хигиена, пародонтита и налепите по езика.

Тази обзорна статия потвърждава връзката между халитозата и пародонталните заболявания. Микроорганизмите, колонизиращи езика и пародонталните джобове спомагат за формирането на летливи серни съединения, както при лица с клинично здрав пародонт, така и при лица с пародонтит. Пародонталният джоб е основният източник на летливи серни съединения при агресивните пародонтити. Лошият дъх при пациенти с пародонтит е свързан също и с голямото количество налепи по езика.Сред летливите серни съединения - водороден сулфид (H^2S) и метил меркаптан (CH_3 SH) са главните причинители на лошия дъх. Тези газове, по-специално високите нива на метил меркаптан са продукт на пародонтопатогените. Метил меркаптанът не само увеличава пропускливостта на интактната лигавица, но и стимулира продукцията на цитокини, които са свързани с пародонтита. Заедно с това, метил меркаптанът може да причини токсични промени както в екстрацелуларния матрикс, така и в локалния имунен отговор на пародонта към плаковите антигени. Нивото на летливи серни съединения е драстично намалено след лечение на пародонталното заболяване. Количествата летливи серни съединения и съотношението метилмеркаптан / водороденсулфид в издишан въздух от пациенти с пародонтит са 8 пъти по-големи спрямо лицата със здрав пародонт. Концентрацията на летливите серни съединения е 19% по-малка при лица с клинично здрав пародонт.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Apatzidou AD, Bakirtzoglou E, Vouros I, Karagiannis V, Papa A, Konstantinidis A. Association between oral malodour and periodontal disease-related parameters in the general population. Acta Odontol Scand 2013: 71: 189–195
2. Bosy A, Kulkarni GV, Rosenberg M, McCullough CAG. Relationship of oral malodor to periodontitis: evidence of independence in discrete subpopulations. J Periodontol 1994:65:37–46
3. Calil C, Liberato FL, Pereira AC, de Castro Meneghim M, Goodson JM, Groppo FC. The relationship between volatile sulphur compounds, tongue coating and periodontal disease.IntJDentHyg 2009:7: 251–255.
4. De Boever EH, Loesche WJ. Assessing the contribution of anaerobic microflora of the tongue to oral malodor. JAm DentAssoc1995:126: 1384–1393
5. Figueiredo LC, Rosetti EP, Marcantonio E Jr, Marcantonio RAC, Salvador SL. The relationship of oral malodor in patients with or without periodontal disease.JPeriodontol 2002:73: 1338–1342
6. Kozlovsky A, Gordon D, Gelernter I, Loesche WJ, Rosenberg M. Correlation between the BANA test and oral malodor parameters.JDentRes 1994:73: 1036–1042
7. Liu XN, Shinada K, Chen XC, Zhang BX, Yaegaki K, Kawaguchi Y. Oral malodor-related parameters in the Chinese general population. J Clin Periodontol 2006: 33:31–36
8. Miyazaki H, Sakao S, Katoh Y, Takehara T. Correlation between volatile sulphur compounds and certain oral health measurements in the general population. J Periodontol1995:66:679–684
9. Morita M, Wang HL. Relationship between sulcular sulfide level and oral malodor in subjects with periodontal disease.JPeriodontol 2001:72:79–84

10. Ng W, Tonzetich J. Effect of hydrogen sulfide and methyl mercaptan on the permeability of oral mucosa.J Dent Res 1984:63: 994–997
11. Quirynen M, Dadamio J, Van de Velde S, De Smet M, Dekeyser C, Van Tornhout M, Vandekerckhove B. Characteristics of 2000 patients who visited a halitosis clinic. JClinPeriodontol 2009:36: 970–975
12. Rizzo A. The possible role of hydrogen sulfide in human periodontal disease. 1. Hydrogen sulfide production in periodontalpockets.Periodontics1967:5:233–236.
13. RosenbergM,KulkarniGV,BosyA,McCullochCa.Reproducibility and sensitivity of oral malodor measurements with a portable sulphide monitor. J Dent Res 1991:70: 1436–1440
14. SoederB,JohanssonB,SoederP.Therelationbetweenfoeter ex ore, oral hygiene and periodontal disease. Swed Dent J 2000:24:73–82
15. StamouE,KozlovskyA,RosenbergM.Associationbetween oral malodour and periodontal disease-related parameters in a population of 71 Israelis. Oral Dis 2005:11(Suppl 1): 72–74
16. Takeuchi H, Machigashira M, Yamashita D, Kozono S, NakajimaY,MiyamotoM, TakeuchiN, SetoguchiT, Noguchi K. The association of periodontal disease with oral malodour in a Japanese population. Oral Dis 2010:16: 702–726
17. Tonzetich-1978) J. Oral malodour: an indicator of health status andoralcleanliness.IntDentJ1978:28:309–319.
18. Yaegaki K, Sanada K. Volatile sulfur compounds in mouth air from clinically healthy subjects and patientswith periodontal disease. J Periodontal Res 1992: 27: 233–238.
19. Yaegaki K, Sanada K. Volatile sulfur compounds in mouth air from clinically healthy subjects and patientswith periodontal disease. J Periodontal Res 1992: 27: 233–238

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ПАРОДОНТАЛНИ УСЛОЖНЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ НОСЕНЕ НА ПИЪРСИНГ НА ЕЗИКА (КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ)

Георги Томов*
***Катедра по Пародонтология и ЗОЛ, ФДМ,**
Медицински Университет - Пловдив

PERIODONTAL COMPLICATIONS DUE TO WEARING A TONGUE PIERCING (CLINICAL CASE)

Georgi Tomov*
***Department of Periodontology and OMD, FDM,**
Medical University -Plovdiv

Abstract. Introduction. In the last few decades oral and perioral piercings have gained a lot of popularity which is very disturbing because of the many oral health problems that they could induce. **Aim**: The aim of this article is to demonstrate periodontal complications due to piercing on the tongue. **Materials and methods:** A 24 year old female patient visited the Department of Periodontology and OMD with complains of increased mobility of tooth 31. **Results and discussion:** The patient had an oral piercing on the tongue and said that she "played with it" very often putting it between incisors of the upper and lower jaw. The chronic trauma has caused significant periodontal pathology such as deep pockets and loss of clinical attachment level, as well as abrasion of the incisal edges of the lower central incisors. **Conclusion:** Nowadays dentists should be aware of the many oral complications after inserting piercing in oral cavity and to advice their patients to remove it.
Keywords: tongue piercing, complications, periodontal, tooth abrasion

ВЪВЕДЕНИЕ: В развитите страни пиърсингът набира популярност по време на пънк движението, като става част от широко разпространеното „Body art", тоест свободно модифициране на тялото чрез татуировки, белези и пиърсинг. В днешно време пиърсингът се възприема като начин на себеизява, други го възприемат като средство за сексуална стимулация, принадлежност към определени неформални общности и др. Артисти, рок звезди, спортисти и др. публични личности, занимаващи се с изкуство, демонстрират своя пиърсинг, превръщайки се в модел на подражание за младото поколение (1). Проучванията обаче показват, че здравните усложнения свързани с носенето на пиърсинг не се познават или се пренебрегват (2). Според различни епидемиологични изследвания честотата на оралния пиърсинг в Западна Европа и САЩ е сравнително висока и продължава да нараства, като тази опасна тенденция засяга и източните държави, в частност и България (3).

В последното десетилетие се отчита все по-висок интерес към поставянето на орален и периорален пиърсинг сред пациентите, което от своя страна фокусира вниманието на денталните лекари върху тази опасна модна тенденция, тъй като е свързана с разнородни по вид и тежест и недостатъчно познати здравни усложнения (4-9). Много автори съобщават за страничните ефекти, които могат да се получат вследствие поставянето на орален или периорален пиърсинг, но само малка част от наличните съобщения са фокусирани върху връзката между носенето на пиърсинг и пародонталното здраве.

ЦЕЛ: Целта на тази статия е да демонстрира пародонталните усложненията, които могат да възникнат след поставянето на пиърсинг на езика.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: Пациентката Н.Н. на 24 години посещава отдела по Орална патология към катедра Пародонтология и ЗОЛ във ФДМ – Пловдив с оплаквания от подвижност на долните фронтални зъби. При клиничния преглед се установи подвижност на зъб 31 втора степен по скалата на Милер и дълбочина на джоба при сондиране лингвално от 7 мм (**Фиг. 1**), както и наличие на пиърсинг на езика, поставен преди 3 години. Установихме също така абразия на долните централни резци (**Фиг. 2 и 3**), както и налеп и оцветяване на езика (**Фиг. 4**). Пациентката съобщава за вредния навик да си играе постоянно с пиърсинга и да го захапва между предните си зъби. Предвид установената връзка между наличието на пиърсинг и локализирания пародонтит на зъб 31, пациентката беше посъветвана да свали пиърсинга.

Фиг.1 и 2

Фиг. 3 и 4

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ: Едно от усложненията от продължителното носене на пиърсинг на езика, което се наблюдава и при нашата пациентка, е хроничната травма, която предизвиква пародонтални увреждания със загуба на клиничен атачмънт и значителна

дълбочина на джоба при сондиране. При проучване на De Moor и съавт. върху пациенти с пиърсинг на езика и устните, се установяват дълбоки пародонтални джобове и загуба на клиничен атачмънт при 50% от пациентите на средна възраст 22 години, които са имали пиърсинга за повече от 2 години (9). Докладваната от нас пациентка също е носила пиърсинга повече от 2 години и е млада (24 години). Въпреки непрекъснато нарастващия обем на литературата по въпроса, по отношение на травмата вследствие поставянето на орален пиърсинг и пародонталните усложнения, няма достатъчно данни по темата и повечето статии са клинични случаи, като този на Kretchmer и съавт. (6), Berenguer и съавт. (7) и Kapferer и съавт. (8).

Съпътстващо усложнение, което се наблюдава при нашата пациентка е абразията на фронталните резци вследствие на вредния навик за захапване и игра с пиърсинга. Редица автори описват абразията на зъбите при пациенти с пиърсинг на езика (5, 9). De Moor и съавт. установяват абразия на долните резци при 47% от пациентите, които са носили пиърсинг на езика 4 и повече години (9).

Друго усложнение, което се наблюдава при пациентката, е налеп и оцветяване на езика, което показва че самоочистването е затруднено вероятно поради затруднените движения. Това е наблюдавано и от други автори (6-9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: В съвременният свят лекарите по дентална медицина постоянно се срещат с млади пациенти, носещи орален или периорален пиърсинг. Ето защо те трябва да са наясно с възможните усложнения от поставянето му и да ги диагностицират при необходимост. Също така е необходимо да информират тези пациенти за евентуалните проблеми, които могат да възникнат вследствие носенето на това все повече набиращо популярност украшение.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Stamenov N., R. Kazakova, N. Nikolov, Ts Tsvetanov. Survey research on the reasons for putting on an oral piercing among teenage students**.** Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017. p.115-118 (Bg)
2. Stamenov N., R. Kazakova, Ts. Tsvetanov, M. Mutafchieva, I. Nachkov. Survey research on the awareness of teenage students of the complications caused by oral piercings. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2017.p. 119-122 (Bg)
3. Stamenov N., E. Popova, St. Krusteva, I. Nachkov, N. Bibova. A survey research on the occurrence of oral piercing among teenage students. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XVIII, ISSN 1311-9427 Medicine and Dental medicine Session, 5-6 November 2015. P. 246-250 (Bg)
4. Stamenov N., St. Krusteva, S. Krusteva, S. Harlyov. Complication after inserting a tongue piercing (Clinical case). Omnibus of scientific works “45 years faculty of dental medicine – Plovdiv 2015. P.217-219 (Bg)
5. Radeva E., G. Ivanova.Hard tooth tissue complications after a tongue piercing. Problems of dental medicine. 2013;39(1):48-51 (Bg)
6. Kretchmer, M. C. & Moriarty, J. D. Metal piercing through the tongue and localized loss of attachment: a case report. Journal of Periodontology 2001, 72, 831–833
7. Berenguer, G., Forrest, A., Horning, G. M., Towle, H. J. & Karpinia, K. Localized periodontitis as a long-term effect of oral piercing: a case report. Compendium of Continuing Education in Dentistry, 2006, 27, 24–27

8. Kapferer, I., Hienz, S. & Ulm, C. Labial piercing and localized periodontal destruction – partial periodontal regeneration following periodontal debridement and free gingival graft. Dental Traumatology, 2008, 24, 112–114
9. De Moor RJG, Witte A, Bruyne MAA. Tongue piercing and associated oral and dental complications. Endod Dent Traumatol, 2000;16(5):232-37

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol.XXII. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2019.

ИЗСЛЕДВАНЕ НА БИОДЕГРАДАЦИЯТА НА КОМПОЗИТНИ ОБРАЗЦИ СЛЕД 15 ДНЕВНА ИНКУБАЦИЯ С IN VITRO ВЪЗПРОИЗВЕДЕН БИОФИЛМ ОТ ОРАЛНИ ИНОКУЛУМИ

Костадин Георгиев, Иван Филипов
МУ-Пловдив, Факултет по Дентална Медицина,
Катедра Оперативно Зъболечение и Ендодонтия

A STUDY ON THE IN VITRO DEGRADATATION OF COMPOSITE SAMPLES AFTER 15-DAY INCUBATION WITH BIOFILM REPRODUCED FROM ORAL INOCULUMS

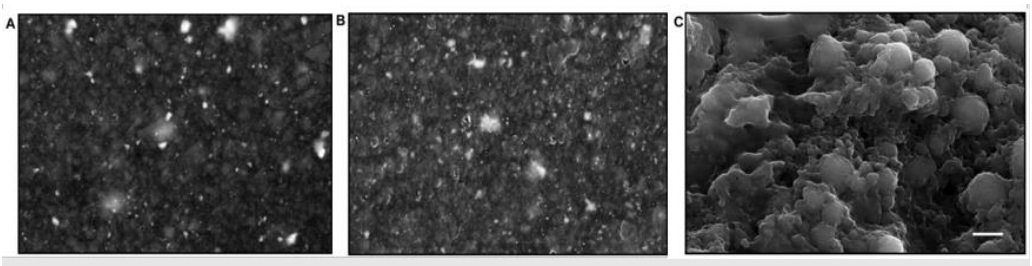
Kostadin Georgiev, Ivan Filipov
Medical University of Plovdif, Faculty of Dental Medicine,
Department of Operative Dentistry and Endodontics

Introduction.

Abstract.
The oral bacterial flora is a diverse and highly adaptive ecosystem consisting of more than 700 individual taxa. These bacteria tend to colonize and thrive on every hard, non-shedding surface in the oral cavity, including most of the restoration materials used in modern day operative dentistry. Recently, many studies confirm that multispecies biofilms found on composite surfaces can induce structural and topographic damage to their integrity, hence their restorative qualities. Effective influence over the process of microbial composite degradation requires a thorough and detailed study of the dynamics of microbial biofilm formation in controlled extraoral conditions.
Aim.
This study aims at the integration of a multicenter biofilm model derived from oral inoculums as a step towards an effective protocol for composite biodegradation investigation.
Results.
The bacterial colonization of composite surfaces leads to irreversible damage of the composite organic matrix shown on the presented SEM images. A scanning electron microscopy is performed on the incubated composite surfaces, showing increased micro-roughness and altered surface topography. These findings serve to suggest that a similar process in vivo should be expected.
Key words: oral biofilm, resin composite, dental materials, biodegradation, SEM analysis.

Въведение.

Бактериите от оралната флора имат склонност да култивират и акумулират всички твърди, неизлющващи се повърхности в устната кухина, в това число и различните възстановителни материали в оперативното зъболечение (Busscher, 2013). Множество проучвания заключават, че многовидовите биофилми, открити върху композитна повърхност могат да причинят промяна в нейните качества, както и разпад на адхезивната връзка дентин-композит. Следствие от тези явления може да бъде появата микронеравности по повърхността на композиционните материали (Фиг. 1).



Фигура 1. Сканиращо-електронни микрографии на повърхността на нанохибриден композиционен материал преди сформиране на орален биофилм (А); след 14 дневна in vitro инкубация с биофилм (В) и след 180 дневна in vivo инкубация (С).

За да може да бъде повлияно върху микробната деградация на биоматериалите е необходимо добре да се изучи динамиката на формиране на биофилмите и има ли различия между микробните популации върху възстановителните повърхности и естествените зъбни структури (Bourbia , 2013).

Постоянно се разработват възпроизведими модели на орални биофилми за изследване на денталните материали при in vitro и in vivo условия.

Дизайнът на лабораторните културални модели варира в зависимост от целта и параметрите на изследването. Най-общо те се разделят на отворени и затворени системи (Darrene, 2016). Всеки тип система е компромис между реалността на in vivo екосистемата и опростяването на лабораторната система (с цел контрол и възпроизводимост). Въпреки това, адекватно подбраният културален модел позволява получаването на обективни резултати. До скоро микробиологичните подходи за генериране на биофилми in vitro бяха съсредоточени повече в култивирането на едновидови биофилми (Beyth, 2008). Това има за цел идентификацията и изучаването на отделни елементи на оралната екосистема. Едновидовите биофилмови модели не позволяват поглед върху цялостната динамика, структура и физиология на оралния биофилм. Това налага разработката на нови, „специфично адаптирани“ методи за наблюдение на биофилмовата система като цяло, в естествените й параметри (Rudney, 2012).

Един от тези методи е използван в пилотно проучване на катедра Оперативно зъболечение и ендодонтия към ФДМ – Пловдив (Фиг. 2). Авторският колектив (Филипов и Георгиев) предлага многокомпонентен модел за пресъздаване на биофилми в биореакторна система с висока прецизност на симулация.

Фигура 2. С помощта на CDC биофилм реакторна система по модел тип „Изкуствена уста“, в рамките на 72 часа са генерирани комплексни, многослойни и многовидови микробни екосистеми – 10^8 – 10^{10} CFU/ml.

Цел.

Целта на проучването е да бъде приложен представеният от авторите многокомпонентен модел за създаване на биофилми в изследване на микробната биодеградация на композиционните материали.

Материали и методи.

- **Обекти на наблюдение:**

Шест броя идентични композитни дискове от изследвания материал (Filtek Z250), от тях: пет броя са инкубирани in vitro с посявка от донорни инокулуми за 15 дни (Тестова група 1 – Test_01), а един брой е оставен без посявка на донорни инокулуми извън системата на биореактора за 15 дни в стерилно петри (Контролна група – Control_01)

- **Единици на наблюдение:**

Повърхностите на композитните образци след отстраняването на биофилма върху тях.

- **Променливи на наблюдение:**

Микропромени в повърхностната топография на композитен материл Filtek Z250

- **Инструменти и технически пособия:**
  - Сканиращ електронен микроскоп (JEOL - JSM 6390, Jeol USA Inc)
  - CDC Биофилм реактор - модел CBR90-1DH-Int.
  - Хранителна среда от фосфатен буфер (с pH=7,5), обогатена със свински гастромуцин (Basal Medium Mucin - BMM)
  - Ултразвукова вана
  - Пособия за микробиологична посявка
- **Дизайн на експерименталния протокол:**

Инкубационния процес е разпределен на два цикъла: активен и пасивен. Активният цикъл се провежда в аеробни условия с непрекъснат приток на свежа среда за период от 72 часа и поддържане на основните култивационни параметри константи (pH, температура, концентрация на средата). Пасивният цикъл се провежда за период от 12 дни отново при аеробни условия, без приток на свежа среда и отвеждане на метаболитните продукти при константна температура на инкубация.

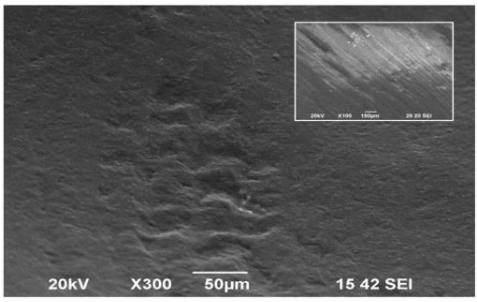
- **Интервенция 1**:
  Инкубация на тестовите образци за 72 часа при следните условия: температура 37°C; скорост на разбъркване на средата: 120 rpm; поток на растежна среда (BMM): 11 ml/min; pH на средата: 7
- **Интервенция 2**:
  Пасивна инкубация на тестовите образци за период от 12 дни при температура 37°C; скорост на разбъркване на средата: 120 rpm; без приток на свежа среда и отстраняване на метаболитните продукти
- **Интервенция 3:**
  Всички тестови композитни образци се отстраняват от средата на биореактора след инкубационния период.
- **Интервенция 4:**
  Биофилмът от повърхностите на тестовите образци се отстранява в ултразвукова вана при 40 000 Hz и без употребата на детергент.
- **Интервенция 5:**
  Подготовка на образците за СЕМ-анализ:
- **Интервенция 7:**
  Пробите се наблюдават на Сканиращ електронен микроскоп на 20 kV акселериращ волтаж и увеличение 250X.

Резултати.

Ултраструктурните микроскопски находки от тестовите композитни образци ще бъдат разгледани последователно, с оглед на тяхната сравнимост:

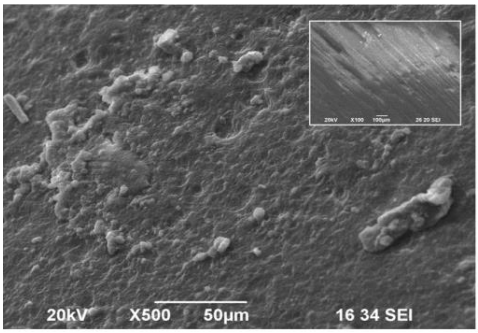
Образец №1.

След отстраняване на биофилма от повърхността на образеца се открива участък с повишена порьозност в сравнение с контролния образец.



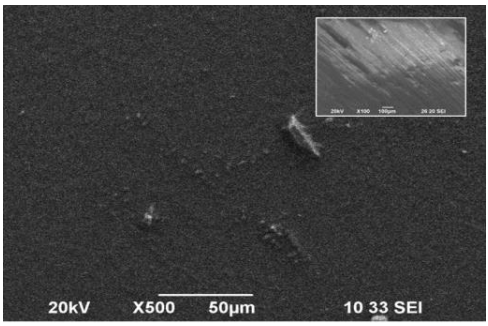
Образец №2.

След отстраняване на биофилма от повърхността на образеца се откриват няколко участъка с повишена порьозност в сравнение с контролния образец.

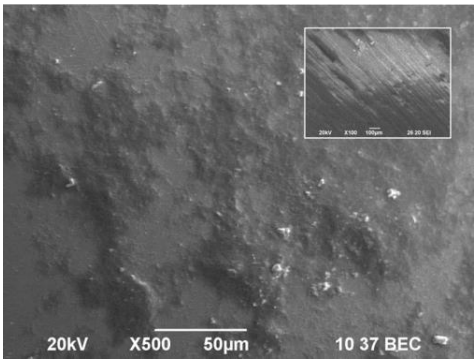


Образец №3.

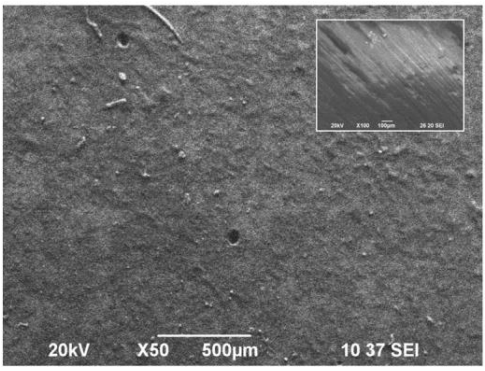
След отстраняване на биофилма от повърхността на образеца не се откриват участъци с повишена порьозност в сравнение с контролния образец.



Образец №4.
След отстраняване на биофилма от повърхността на образеца се откриват участъци с повишена порьозност в сравнение с контролния образец.



Образец №5.
След отстраняване на биофилма от повърхността на образеца се откриват участъци с повишена порьозност в сравнение с контролния образец.



Обсъждане.

В проведения експеримент е предложен многокомпонентен модел за пресъздаване на биофилми в биореакторна система с висока прецизност на симулация. Подобен на описания

модел е използван от авторите Rudney и кол (Rudney, 2012; Rudney, 2014) за култивиране на комплексни биофилми в проучване върху биодеградацията на адхезивната връзка.

В нашите изследвания възможностите на този модел са допълнително разширени чрез употребата на орални инокулуми като основа за култивация на бактериален модел на колонизация на композитни повърхности. Стандартните инертни субстрати на моделът тип „изкуствена уста“ са заменени от потенциално реактивна среда, каквато е композитната смола. От друга страна, полученият бактериален модел също е тестов обект. По този начин се създава възможност за изучаване в динамика на взаимоотношенията между реактивен субстрат и биофилм, както и резултатните промени в двата компонента.

Изводи и заключение.

- Биореакторната система, използвана в експерименталната постановка на изледването е съвременен инструмент, който позволява прецизно контролиране на култивационния процес. Реакторната система притежава потенциал да изпълни широк набор от микробиологични методики в близки до естествените за микроорганизмите условия.
- Бактериалната колонизация върху композитни повърхности резултира в необратимо увреждане на органичната композиционна матрица, което е видно от показаните скенограми.
- Увеличената микропорьозност на изследваните повърхности, поставени при in vitro условия дава основание да се предполага, че подобен процес се наблюдава и в естествени условия, при обтурациите от композит, които ежедневно се поставят в устната кухина на пациентите.

Библиография.

1. Busscher HJ, Rinastiti M, Siswomihardjo W, van der Mei HC (2010). Biofilm formation on dental restorative and implant materials. J Dent Res 89(7):657-65.
2. Bourbia M, Ma D, Cvitkovitch DG, Santerre JP, Finer Y. Biodegradation of dental resin composites and adhesives by cariogenic bacteria. J Dent Res 2013; 92(11):989-94
3. Lopez-Nguyen Darrene and Badet Cecile (2016). Experimental Models of Oral Biofilms Developed on Inert Substrates: A Review of the Literature. BioMed Research International 2016(3)1.
4. Beyth N, et al (2008). Streptococcus mutans biofilm changes surface-topography of resin composites. Dent Mater 24:732–36.
5. Rudney JD1, Chen R, Lenton P, Li J, Li Y, Jones RS, Reilly C, Fok AS, Aparicio C.J A reproducible oral microcosm biofilm model for testing dental materials. Appl Microbiol. 2012 Dec;113(6):1540-53.
6. Li Y, Carrera C, Chen R, Li J, Lenton P, Rudney JD, Jones RS, Aparicio C, Fok A. Degradation in the dentin-composite interface subjected to multi-species biofilm challenges. Acta Biomater. 2014 Jan;10(1):375-83
7. Hayati F, et al (2011). An artificial biofilm induced secondary caries model for in vitro studies. Aust Dent J 56:40–47.
8. Kolenbrander PE, Palmer Jr RJ, Periasamy S, Jakubovics NS.Oral multispecies biofilm development and the key role ofcell–cell distance. Nat Rev Microbiol 2010; 8:471–80.
9. Ferrer MD, Mira A. Oral biofilm architecture at the microbialscale. Trends Microbiol 2016; 24:246–8

СЪДЪРЖАНИЕ

1. От неуспешното към успешното съдово стареене (2 част). Фамилната Хиперхолестеролемия - Людмила Владимирова-Китова, Спас Китов **4**

2. Холандски критерии за клинична диагноза фамилна хиперхолестеролемия сред контингент пациенти в Пловдив и региона - Людмила Владимирова-Китова, Спас Китов, Цонка Митева, Димитър Николов, Георги Николов, Мери Христамян **12**

3. Оправдан ли е страха от статинов интолеранс при фамилна хиперхолестеролемия? Данни сред контингент пациенти от Пловдив и региона - Людмила Владимирова-Китова, Спас Китов, Цонка Митева, Мери Христамян **16**

4. Колит, предизвикан от Clostridium Difficile при пациент с фатален изход - Петър Василев, Мариана Мурджева, Ели Христозова, Марияна Стойчева **20**

5. Анализ на корелацията между ДНК полиморфизма в гените за MTHFR, PAI-1, и дебелината на интима-медия (IMT - intima media thickness) на общата каротидна артерия при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия и използването и като маркер за ранна диагностика - Д. Николов, А. Линев, Л. Владимирова – Китова Г. Николов, С. Китов **24**

6. Ектопична неврохипофиза – рядка причина за хипопитуитаризъм на магнитно резонасно образно изследване - Интесар-Виктория Малла Хуеш, Дора Златарева **38**

7. Хирургично поведение при серозен отит в детската възраст - Илиан Дойков **43**

8. Роля на симптоматичното лечение при възпалителни заболявания на горните дихателни пътища - Илиан Дойков **47**

9. Носно алергичното възпаление или алергичен ринит - Илиан Дойков **52**

10. Особености на острия среден отит при децата - Илиан Дойков **56**

11. Микрохирургията като метод за идентификация на ларингеалните нерви и паращитовидните жлези в тиреоидната хирургия - Илиан Дойков 62

12. Безопасността и ефикасността на селективните шийни дисекции при лечението на сквамозно клетъчен карцином на главата и шията с позитивни лимфни възли - Илиан Дойков **70**

13. Интраоперативна идентификация на лицевия нерв по време на паротидектомия чрез електростимулация - Илиан Дойков **75**

14. Рецидивна чернодробна ехинококоза – диагностика и лечение - Джевдет Чакъров, Димитър Хаджиев, Евгений Мошеков, Елена Хаджиева, Бойко Атанасов **80**

15. Постоперативни усложнения след планова и спешна ингвинална херниопластика - Димитър Хаджиев, Джевдет Чакъров, Евгений Мошеков, Елена Хаджиева, Бойко Атанасов **85**

16. Диагностика и лечение на исшиоректалния абсцес - Елена Хаджиева, Джевдет Чакъров, Евгений Мошеков, Димитър Хаджиев, Иван Иванов, Бойко Атанасов **90**

17. Тубекулозен перитонит - диагностика и лечение - Джевдет Чакъров, Димитър Хаджиев, Евгений Мошеков, Елена Хаджиева, Бойко Атанасов **95**

18. Минимално инвазивни методи за скрининг за варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза - Катя Дойкова **99**

19. Актуални образни методи за стадиране на чернодробната фиброза при хроничен вирусен хепатит - Катя Дойкова **105**

20. Клинични приложения на ултразвуковата еластография на слезка - общ преглед - Катя Дойкова **111**

21. Резултати при лечението с MINI-PERC на бъбречни конкременти с различни

размери и локализации (сравнителна оценка) - М. Дойков, С. Вълканов, И. Вълканов, И. Дечев **118**

22. Оценка на ултразвуковата pSW еластография за диагностика на панкреасни заболявания - Божидар Христов, Владимир Андонов **124**

23. Определяне на референтни стойности на плътност на нормалния панкреасен паренхим чрез изполване на pSW еластография - Божидар Христов, Владимир Андонов **132**

24. Цитокини и системен лупус еритематодес - Мариела Генева-Попова, Димитър Клинканов **140**

25. Значение на CCL2, CXCL10, CCL19 при пациенти със системен лупус еритематодес (СЛЕ) - Димитър Клинканов, Мариела Генева-Попова **145**

26. Клинико- диагностични аспекти на пременструалния синдром - Росица Якимова, Милена Пандова, Даниил Апталидис, Мария Стоянова **150**

27. Бърза и минималноинвазивна циркумцизия с GOMCO клампа - Атанас Иванов, Петър Антонов, Иван Дечев 158

28. Механична и лазерна литотрипсия на конкременти в пикочния мехур, съчетана с трансуретрална резекция на простатната жлеза- ефикастност и безопастност - Атанас Иванов, Петър Антонов, Иван Дечев **163**

29. Операции на хартман в спешната хирургия - Бойко Атанасов, Николай Белев, Джевдет Чакъров, Михаил Славчев, Радослав Пенков, Димитър Хаджиев, Елена Хаджиева **168**

30. Усложнен метастатичен колоректален карцином - Бойко Атанасов, Николай Белев, Джевдет Чакъров, Михаил Славчев, Радослав Пенков, Димитър Хаджиев, Елена Хаджиева **173**

31. Хирургично лечение на усложнените форми на язвена болест - Бойко Атанасов, Николай Белев, Джевдет Чакъров, Михаил Славчев, Радослав Пенков, Димитър Хаджиев, Елена Хаджиева **177**

32. Гангрена на фурние-лечение - Бойко Атанасов, Николай Белев, Джевдет Чакъров, Димитър Хаджиев, Елена Хаджиева, Елеан Зънзов, Ваня Анастасова **182**

33. Лапароскопията като диагностичен метод при острия хирургичен корем - Димитър Димитров, Красимира Станева, Щерю Попов, Димитър Цветков **186**

34. Асоциация между серумните нива на TNF ALPHA, HS CRP и сърдечно-съдовия риск при пациенти с остър коронарен синдром и ревматоиден артрит - Величка Попова, Заприн Въжев, Мариела Генева- Попова, Анастас Баталов, Красимир Краев, Станислава Попова **191**

35. Инцидентално открити простатни карциноми при пациенти лекувани за хиперплазия на простатата - Петър Антонов, Атанас Иванов, Иван Дечев **196**

36. Семиридигна уретероскопия като начално лечение на бъбречна колика - Ивайло Гецов, Иван Дечев **201**

37. Оперативно лечение на орална левкоплакия – преглед на литературата - Петко Петров, Христо Даскалов **206**

38. Консервативно лечение на орална левкоплакия – преглед на литературата - Петко Петров, Христо Даскалов **211**

39. Заболеваемост от орална левкоплакия - Петко Петров, Христо Даскалов **216**

40. Контрастно усилена ехография: приложение при заболявания на панкреаса - Даниел Дойков, Владимир Андонов **222**

41. Контрастно усилена ехография: извънчернодробни приложения в гастро-интестиналния тракт - Даниел Дойков, Владимир Андонов **229**

42. Ендоскопска ехография като метод за диагностика на заболявания на жлъчния мехур - Даниел Дойков, Владимир Андонов **235**

43. Ползата от еластографията при оценката на полипите на жлъчния мехур: начални данни - Даниел Дойков, Владимир Андонов **243**

44. Диагностика и поведение при полипи на жлъчния мехур - Даниел Дойков, Владимир Андонов **248**

45. Карбамилирани липопротеинови комплекси с ниска плътност (cLDL): нов, нетрадиционен маркер за сърдечносъдов риск - Теодора Станкова **254**

46. Промяна на сперматозоидния хроматинов интегритет при суб/инфертилни мъже, лекувани с хранителна добавка PAPA®-Стоил Томов, Радослава Стоянова, Еленка Георгиева, Пепа Атанасова, Иван Дечев **259**

47. Влияние на музиката на моцарт върху функционалното състояние на сърцето - Александър Треновски, Мария Атанасова, Палмена Ангелова, Даниел Иванов, Мартина Станчева, Елена Джамбазова **266**

48. Необходима ли е дезинфекцията в зъботехническата лаборатория? - В. Рангелова, М. Александрова, А. Кеворкян **270**

49. Съдово-нервни транспозиции около M. Piriformis - Нина Йотова, Стоян Новаков, Иван Катерински **274**

50. Спондилоартропатия-съвременни методи за диагностика и лечение - Иван Катерински, Стоян Новаков, Христо Славов **278**

51. Диференциални ефекти върху импринтираната експресия на H19 в миши ембриони и плаценти след третиране с етанол по време на имплантация - Теодора Тасева, Яна Койчева, Нели Олова **282**

52. Съвременни предизвикателства пред медицинското осигуряване на бедствените ситуации - Ростислав Костадинов **286**

53. Ефекти на прамипексол върху процесите на обучение и памет при резерпин-индуциран паркинсонизъм - Анита Михайлова, Илия Костадинов, Делян Делев, Нина Дончева, Христина Златанова **290**

54. Профилактика на гръбначните изкривявания при ученици в начална училищна възраст - Денка Маринова, Донка Киркова **296**

55. Определяне на EC50 при въздействие с Papaverine върху стомашни гладки мускули от морско свинче и плъх - Пламен Загорчев, Илияна Стефанова, Хана Мугал, Стоянка Николова **301**

56. Оценка ефективност на Papaverine в два експериментални модела (GUINEA PIG и RAT) - Пламен Загорчев, Илияна Стефанова, Стоянка Николова **305**

57. Морфометрично изследване на максиларния синус върху трупни препарати - Елена Божикова, Николай Узунов, Таня Китова, Нина Йотова **310**

58. Темперамент и характер при пациенти с биполярно афективно разстройство - Мария Стоянова, Росица Якимова, Лъчезар Хранов **314**

59. Хигиенно-противоепидемично осигуряване след наводнение - Румяна Етова, Ростислав Костадинов, Десислава Тодорова **323**

60. Мотивация и удовлетвореност от работата на професионалистите по управление на здравни грижи - Боряна Левтерова **327**

61. Медицински аспекти на атентата в крим - Ростислав Костадинов, Георги Нанов **331**

62. Съвременни физични методи за повишаване на пенетрацията на лекарствени вещества през кожата - Петя Пенева, Маргарита Касърова **335**

63. Съдово ангажиране при аортна дисекация-компютъртомографска оценка - Евгения Михайлова, Виолета Грудева, Мария Енева, Мария Недевска **341**

64. Образуването на тератоми – проблемът при терапията с Induced Pluripotent Stem Cells (IPSCS) и предложение за разрешаването му чрез използването на Induced Progenitor-Like (IPL) Cells - Недялко Христов Гилев, Николина Стайкова Колева **345**

65. Ехокардиографски показатели и N-Terminal PRO-BNP при хоспитализирани възрастни и стари хора с декомпенсирана сърдечна недостатъчност - Фредерик Григоров **352**

66. Тенденции в продължителността на болничния престой при болни със сърдечно-съдови заболявания - Фредерик Григоров **356**

67. Асе-инхибитори и ангиоедем – известен, но забравян проблем - Татяна Григорова, Румяна Григорова **360**

68. Преустановяване на тютюнопушенето при пациенти с ХОББ и астма в общата практика: част от пилотно проучване в рамките на проекта SMOKE FREE BRAIN (HORIZON 2020) - Любима Деспотова – Толева, Павлина Николова, Любомир Киров, Мария Орбецова, Лили Тонева **364**

69. Лицата зад маската 'Ретроперитонеална фиброза'. Роля на КТ - Магдалена Белянова **368**

70. Нежелани лекарствени реакции докладвани от пациентите в България - Емил Христов, Сава Огнянов, Цветомир Делийски, Калина Андреевска, Даниела Грекова, Христо Бургазлиев, Златка Димитрова, Емануил Йорданов, Деян Рашков **372**

71. Епидемиология на рака на белия дроб при близнаци - Иван Масларски **381**

72. Епидемиология на рака на млечната жлеза при близнаци - Иван Масларски **385**

73. Съвременна профилактика на рака на млечната жлеза - Галина Янева **389**

74. Епидемиология на рака на млечната жлеза в Североизточна България - Галина Янева **394**

75. Ефект на субмаксималната тренировка върху стероиден капацитет на тестис при плъхове - Ивета Коева, Дора Терзиева, Никола Георгиев, София Васева, Теодора Гуделова, Катерина Георгиева **398**

76. Анатомия на петната област и нейното значение за оперативното лечение на фрактурите на калканеуса - Стоян Иванов **402**

77. Възстановяване на увредените детски зъби с корони - Десислава Димитрова **407**

78. Оценка на оралната хигиена при деца с неснемаемо коронково протезиране - Мариана Димова – Габровска, Десислава Димитрова **416**

79. PHENTOLAMINE MESYLATE (PM) – влияние върху продължителността на мекотъканната анестезия след мандибуларен нервен блок - Цветан Цветанов, Никола Стаменов **421**

80. Дентален страх и тревожност, свързани с локална анестезия при пациенти в детска възраст в две поредни посещения - Елица Венева, Ралица Райчева, Ани Белчева **429**

81. Административната отговорност в денталната медицина - Нина Мусурлиева, Станислав Станев **433**

82. Влияние на престоя в изкуствена слюнка върху корозионната устойчивост на четири вида сплави за металокерамика - Златина Томова, Ангелина Влахова, Димитър Радев, Христо Кисов, Светлин Александров, Атанас Чонин **437**

83. Субгингивална медикация при пародонтални заболявания - Елена Фиркова, Весела Стефанова **441**

84. Сравнително проучване на зъбния кариес в област Пловдив при деца на възраст 12 години - Михаил Онов, Ани Белчева **448**

85. Създаване на матрица със собствен дизайн за изработване на пробни тела - Атанас Дошев, Диян Славчев, Васко Дошев **452**

86. Лечение на гингивална рецесия след поставяне на имплант (клиничен случай)

- Никола Стаменов, Иван Начков **457**

87. Използвани керамични системи в неподвижното протезиране в България (анкетно проучване) - Елена Василева, Христо Кисов, Рима Атаир, Десислава Макакова-Тилова **460**

88. Класически механично-химични и хирургични ретракционни техники, използвани в неподвижното протезиране - Рада Казакова, Христо Кисов, Георги Томов, Ангелина Влахова, Мария Димитрова, Рангел Тодоров, Стефан Златев **465**

89. Литературен обзор на оздравителния процес след конвенционална и лазерна гингивектомия - Рада Казакова, Христо Кисов, Георги Томов, Ангелина Влахова, Мария Димитрова, Рангел Тодоров, Стефан Златев, Йосиф Станев **469**

90. Сравнителен анализ на постретракционните промени във височината на гингивата след приложение на класически механично-химични ретракционни методи - Рада Казакова, Христо Кисов, Георги Томов, Ангелина Влахова, Мария Димитрова, Рангел Тодоров, Стефан Златев **473**

91. Сравнителен анализ на постретракционните промени във височината на гингивата след приложение на хирургични ретракционни методи - Рада Казакова, Христо Кисов, Георги Томов, Ангелина Влахова, Мария Димитрова, Рангел Тодоров, Стефан Златев **477**

92. Орален пиърсинг и възможите пародонтални усложнения от поставянето му - Мартин Трифонов, Емилия Караславова **481**

93. Предизвикателството пародонтит: пробиотиците като съвременна адювантна терапия - Яна Дерменджиева, Благовеста Янева, Мария Мутафчиева **488**

94. Оценка на ефективността от употребата на емайлови матриксни дериватни протеини при лечение на гингивални рецесии - Никола Стаменов, Елка Попова, Татяна Лютакова, Даниела Вакарелска, Мария Георгиева **494**

95. Пародонталните заболявания като причина за халитозата - Никола Стаменов, Елка Попова, Жанета Абаджиева, Магдалена Господинова, Неси Дикме, Стоян Георгиев **501**

96. Пародонтални усложнения вследствие носене на пиърсинг на езика (клиничен случай) - Георги Томов **506**

97. Изследване на биодеградацията на композитни образци след 15 дневна инкубация с IN VITRO възпроизведен биофилм от орални инокулуми - Костадин Георгиев, Иван Филипов **510**

НАУЧНИ ТРУДОВЕ НА СЪЮЗА НА УЧЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ-ПЛОВДИВ

СЕРИЯ Г. МЕДИЦИНА, ФАРМАЦИЯ И ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА, ТОМ XXIII

ISSN 1311-9427 (PRINT)
ISSN 2534-9392 (ON-LINE).

2019

ДОМ НА УЧЕНИТЕ, ПЛОВДИВ

ОТГОВОРЕН РЕДАКТОР:
ДОЦ. Д-Р ВЛАДИМИР АНДОНОВ, ДМ

ТЕХНИЧЕСКИ РЕДАКТОР:
МАЛИНА ЕЛШИШКА

ТИРАЖ
103

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