UNION OF SCIENTISTS IN BULGARIA - PLOVDIV

# Scientific Works of the Union of Scientists Plovdiv

Series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine
Vol. XXV

Plovdiv, 2020

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

# Scientific Works of the Union of Scientists in Bulgaria – Plovdiv

2020
Plovdiv

# UNION OF SCIENTISTS IN BULGARIA - PLOVDIV

## Scientific Works

## of the

## Union of Scientists in Bulgaria – Plovdiv

## Series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXV

.....

## VIIIth INTERNATIONAL CONFERENCE OF YOUNG SCIENTISTS

## 23-26 July 2020
## Plovdiv

**Plovdiv, 2020**

The Scientific Works of the USB Plovdiv is a research periodical published by the Plovdiv branch of the Union of Scientists in Bulgaria, the largest and most prestigious non-governmental professional and creative organisation of Bulgarian scientists.

Papers and reports presented at the scientific events held by the USB Plovdiv are included in the 4 series of the publication. Papers by Bulgarian and foreign researchers are also accepted for publication upon payment of a fee stipulated by the Executive Board.

The 4 series covering all branches of modern scientific thought have been registered with their own ISSN codes as follows:

Series A. Social Sciences, Art, and Culture, ISSN 1311-9400.

Series B. Natural Sciences and Humanities, ISSN 1311-9192

Series C. Engineering and Technology, ISSN 1311-9419

Series D. Medicine, Pharmacy, and Dental Medicine, ISSN 1311-9427

All materials published are reviewed by leading experts in the respective scientific areas.

The authors are fully responsible for the content of their materials.

The materials prepared for publication should have a maximum length of 4 pages. There is an extra charge for each additional page when the article or paper exceeds this limit.

The text should be computer-typed in Microsoft Word and recorded on a disc and paper. Materials can also be sent via e-mail to sub_plov@mail.bg as an attached file enclosed with the main letter.

The main parameters of each page should be as follows:

1. **Paper size:** File, Page Setup, **Paper Size – A4**.

2. **Print area: 14 by 21 cm:** File, Page Setup, Margins:

*in centimetres:* ***Top, Bottom – 4.3 cm; Left, Right – 3.5 cm;***

*in inches:* ***Top, Bottom – 1.69; Left, Right – 1.38.***

3. **Spacing:** Format, Paragraph, Line spacing: **single.**

4. **Font: Times New Roman C (Cyrillic)**

**Paper title, authors, affiliation: Size12, Bold**

**Abstract: Size 10, Bold; Body of the text and abstract: Size10, Normal.**

5. **The first page** should start with 6 blank lines (3 cm) in order to allow mounting of a header with the event theme and date and the identifiers of the respective volume.

6. **The first page**, after the space left for the header, should contain the following information, CENTRED:

Paper title (All Caps): in Bulgarian;

Authors (first and last name, no titles or abbreviations): in Bulgarian;

Affiliation: in Bulgarian;

*Empty line*

Paper title (All Caps): in English;

Authors (first and last name, no titles or abbreviations): in English;

Affiliation: in English .

7. On a new line: **abstract** up to 10 lines in English ( **Abstract**), not centred.

8. Then, the text of the abstract (in English)

9. Key words (in English)

*Empty line*

10. Next, the main body of the paper text.

11. **Figures, pictures and diagrams** included in the paper should be black and white, and integrated into the text.

12. **Notes and remarks** should be included as a footnote on the respective page.

13. References cited by the authors must appear at the end of the paper. In-text citations should be enclosed as numbers in square brackets corresponding to the numbered citations in the reference list formatted according to the Bulgarian State Standard (BDS).

14. If authors wish to do so, they may include information about themselves and a contact address at the end of the paper.

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

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

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

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

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

# ОЦЕНКА НА ЕФЕКТИТЕ НА РЕПРОДУКТИВНИ ФАКТОРИ ПРИ ЖЕНИ С НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН БЕЛОДРОБЕН РАК (НДБР)

**Петър Учиков[1], Милена Сандева[2]**
**[1]Катедра по специална хирургия, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив**
**[2]Катедра „Акушерски грижи“, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив; Медицински симулационен тренировъчен център, Медицински университет – Пловдив**

# EVALUATION OF THE EFFECTS OF REPRODUCTIVE FACTORS IN WOMEN WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

**Petar Uchikov[1], Milena Sandeva[2]**
**[1]Department of Special Surgery, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv**
**[2]Department of Midwifery Care, Faculty of Public Health, Medical University - Plovdiv. Medical Simulation Training Center, Medical University – Plovdiv**

**Abstract:**
**Introduction**: After 1985 Lung cancer is the most frequently diagnosed and with the highest mortality rate (24.6%) among all oncological diseases. Differences between men and women regarding the frequency, mortality rates, histological variability of tumor, and the survival rates can be associated with the influence of the sex hormones on both physiological and pathological processes in the lung tissue.
**Methods and materials**: A retrospective and prospective case-control study has been conducted at the Clinic of Thoracoabdominal Surgery in “St. George University Hospital ”- Plovdiv, on 90 women, all non-smokers, divided into two groups:“ Cases ”- 49 women with *NSCLC* and “ controls ”- 41 women.
**Results:** The mean age of women with *NSCLC* is 65.90 ± 12.02, with the youngest woman being 37 years old. , and the oldest - 87. The risk of developing lung cancer is almost three-fold increased in women who gave birth to their first child under 25 years of age (OR = 2,71; 95% CI (1,02 – 7,15). A correlation was found between the number of births and the likelihood of lung cancer (Multipe R = 0.364).
**Conclusions:** Age of first birth under 25 years and the number of births are most likely a risk factor for non-small cell lung cancer.
**Key words:** lung cancer, non-small cell lung cancer, reproductive factors, hormonal factors.

**Въведение:**

Ракът на белия дроб е едно от най-големите епидемиологични, диагностични и социално-икономически предизвикателства на 21 век (Celinska, 2019).

След 1985 г. той е най-често диагностицираната неоплазия и с най-висок процент на смъртност (24,6%) от всички онкологични заболявания (Shields, 2019). Доскоро се считаше, че тютюнопушенето е основния рисков фактор за заболяването при жените (Ernster VL., 1996; Cheng M., 2012). През последните години се установиха междуполови различия в честотата, в хистологичния вариант на тумора и в преживяемостта, което не може да бъде обяснено само с канцерогенното действие на никотина. Все повече започна да се дискутира ролята на хормоналните и репродуктивни фактори в генезата на белодробния рак (БР) (De Groot, 2018; Bray F., .2018; Siegel, 2018; Pesh B.,. 2012).

**Цел:**

Целта на настоящото проучване е да се направи оценка на репродуктивните фактори при жени с недребноклетъчен белодробен рак (НДБР).

**Материали и методи:**

Проведено е ретроспективно и проспективно проучване от типа „случай-контрола“ в клиниката по „Гръдно-коремна хирургия” на УМБАЛ”Св. Георги” – Пловдив, върху 90 жени, непушачки, разпределени в две групи:

I-ва група „случаи” – 49 пациентки с НДБР;

II-ра група „контролна” – 41 пациентки, аналогични по критерии на първата група, но без белодробен карцином.

За постигане целта на проучването са използвани следните изследователски методи:

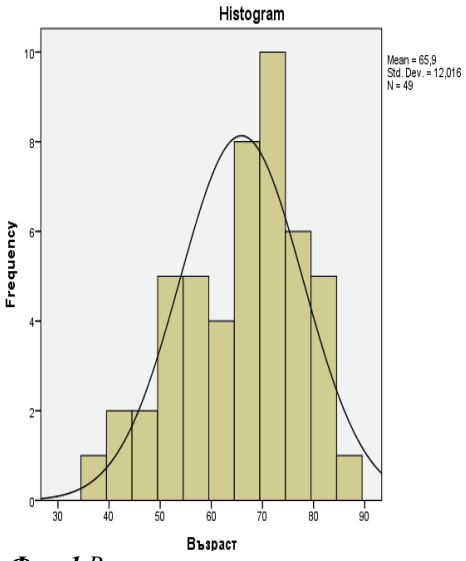
- Социологически методи
  - Документален метод;
  - Анкетен метод;
  - Индивидуални протоколи за статистически анализ;
- Клинични и лабораторни методи.

Статистическата обработка на резултатите е извършена със статистически пакет SPSS v 23; SPSS Inc., Chicago, IL, USA. Използваните анализи са: честотно разпределение, $\chi 2$ („хи квадрат“) на Пирсън, коефициент на Крамер и линеен регресионен анализ, one – way ANOVA. Резултатите представихме чрез средна аритметична величина и стандартно отклонение (mean ± SD). Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка α.

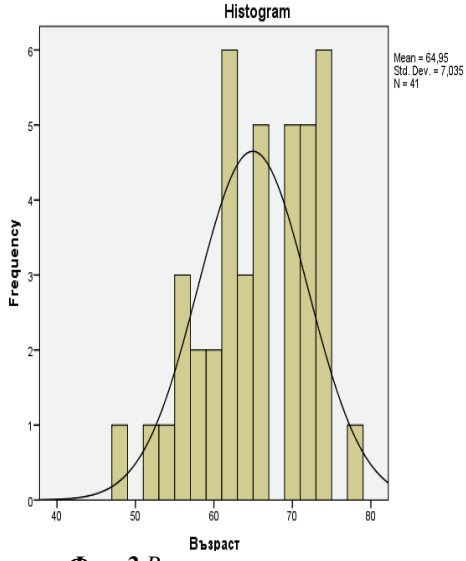
**Резултати:**

- *Възраст*

Средната възраст при групата с карцином на белия дроб е 65,90 ± 12,02, като най-младата жена е на 37г., а най-възрастната на 87г. (фиг. 1). Средната възраст при контролната група е 64,95± 7,04, като най- младата жена е на 48 г., а най- възрастната на 77 г. (фиг. 2). Не беше доказана статистически значима разлика между възрастта на контролната група и групата на случаите ($p > 0,05$).



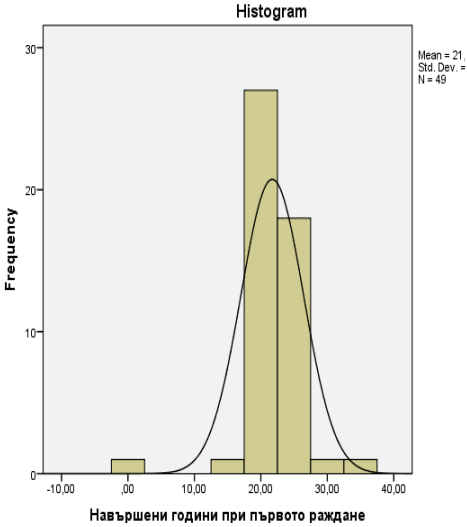

***Фиг. 1*** *Възраст в групата на случаите*



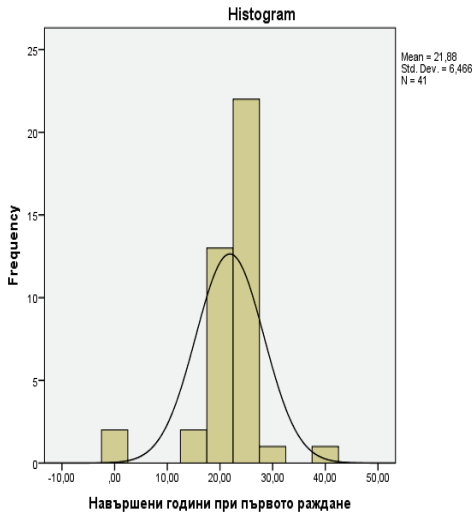

***Фиг. 2*** *Възраст – контролна група*

- *Навършени години при първото раждане*

Не бе отчетена сигнификантна разлика между изследваните групи при сравнение на навършената възраст при първото раждане *(p >0,05).* При контролната група, тя е 21,87± 6,46 г. (фиг. 3), а при групата на случаите средната възраст при раждане на първо дете е – 21,71± 4,71 г. (фиг. 4).




***Фиг. 3*** *Навършени години при първо раждане в групата на случаите*




***Фиг. 4*** *Навършени години при първо раждане в контролната група*

Откри се зависимост, обаче между възрастта при първо раждане < 25г. и развитието на белодробен карцином *(p =0,04; r =0,21)*.. Рискът за развитие на белодробен карцином се повишава почти три пъти при жени родили първото си дете под 25г. възраст ***(OR = 2,71; 95% CI (1,02 – 7,15).*** Съответно възрастта на раждане на първо дете >25г., се явява фактор с протективен ефект относно развитието на белодробен карцином ***(OR = 0,48; 95% CI (0,24 – 0,99).***

- *Брой раждания*

При отчитане броя на ражданията в изследваните групи се установи, че в 9,8% от жените в контролната група нямат раждане, 41,5% са с едно раждане, 46,3% са с две раждания, а 2,4% са с три и повече раждания. В групата на случаите – 4,1% нямат раждане, 16,3% са с едно раждане, 57,1% са е две раждания, а 22,4% от тази група са с три и повече раждания (табл. 1).

***Табл. № 1*** *Честотно разпределение на изследвания контингент по броя на ражданията*

| **Брой раждания** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Контролна група** | | **Група случаи** | | **p** | **r** |
| | **N** | **%** | **N** | **%** | | |
| **Без раждане** | 4 | 9,8% | 2 | 4,1% | 0,01 | 0,36 |
| **Едно** | 17 | 41,5% | 8 | 16,3% | | |
| **Две** | 19 | 46,3% | 28 | 57,1% | | |
| **Три и повече** | 1 | 2,4% | 11 | 22,4% | | |
| **Общо:** | **41** | **100%** | **49** | **100%** | | |

Отчете се сигнификантна разлика в броя на ражданията при изследваните групи *(p - 0,01).* Chi – квадрат анализа показа, че има връзка между броя на ражданията и белодробния карцином *(p = 0,01; r = 0,36)*, като връзката между двете променливи е средна *(Cramer's V = 0,386).*

При линейния регресионният анализ се отчете връзка между броя на ражданията и вероятността за поява на белодробен карцином *(Multipe R = 0,364),* т.е. с повишаване броя на ражданията се повишава вероятността за развитие на белодробен карцином *(Sig. F = 0,0001; Sig.T = 0,0001)*.

Установи се статистически значима връзка между броя на ражданията и появата на белодробен карцином *(p = 0,005; r = 0,28).* Резултатите отчетоха деветкратно повишение на риска за поява на белодробен карцином при жените родили повече от две деца ***(OR = 9,20; 95% CI (1,24 – 68,32).***

**Обсъждане:**

Половите различия по отношение на БР налагат необходимостта през последните години от анализиране на ролята на женските полови хормони и репродукивните фактори. Pirkle et al. (2014) установяват, че късното раждане има протективен ефект върху БР. Според проучването, този феномен има отношение и към развитието на хронични белодробни заболявания, диабет и сърдечно-съдовите заболявания. Резултатите от нашето изследване показват, че раждането на първо дете след 25 годишна възраст намалява риска от развитието на НДБР.

Според друго проучване, не се установява зависимост между годините на първо раждане и развитието на НДБР (Meinhold CL ,2011).

Резултатите от проучванията за влиянието на броя на ражданията върху риска от БР са противоречиви. Белият дроб е таргентна тъкан за естрогените. Известно е, че по време на бременност естрогените в серума се увеличават 100 пъти (Yen SS., 1994). Предполага се, че по-големият брой раждания се асоциира с по-продължителна експозиция на организма

на влиянието на естрогените. Така естрогените се оказват директни промотори на клетъчната пролиферация в белия дроб и участват в белодробната карциногенеза (Cheng, 2012).

Koushik et al. (2009). установяват, че характеристиката на менструацията и броя на ражданията нямат връзка с възникването на карцинома на белия дроб.

Голямо кохортно проучване в Тайван включващо 1 292 462 жени установява пропорционално повишаване на риска от БР с нарастване на броя на ражданията макар и несигнификантно (Cheng, 2012). Резултатите от нашето проучване са сходни. Считаме, че повишаването на броя на ражданията, неминуемо повишава експозицията на белия дроб на ендогенни естрогени и води до промени в белодробната тъкан, които имат отношение на по-късен етап от живота на жената за развитието на НДБР.

Проспективно кохортно проучване включващо над 35 000 китайски жени в Сингапур установява значителна тенденция към намаляване на риска от рак на белия дроб с увеличаване на паритета, като рисковете са по-ниски за развитието на аденокарцином (Seow A., 2009).

Друго проучване проведено при над 71 000 китайски жени, непушачки в Шанхай установява обратна връзка между риска от рак на белия дроб и паритета (Weiss J., 2008)

Vohra et al. (2019). провеждът проучване „случай – контрола" при жените в Непал и намират също, че броят на ражданията е свързан с риск от развитието на карцином на белия дроб.

Dahabreh et al. (2012) анализират 16 кохортни проучвания за връзката между ражданията и риска от БР при жените и установяват, че данните са противоречиви.

**Заключение:**

Данните от нашето изследване показаха, че съществува зависимост между риска от развитието на НДБР при жените, годините на първо раждане и броя на ражданията. Липсата на единно становище за връзката на репродуктивните фактори и риска от развитието на белодробен рак се дължи на малкия брой проучвания. Задълбочени по-нататъшни изследвания в тази посока най-вероятно биха наложили репродуктивни фактори, като съвременни етиологични фактори в белодробната карциногенеза.

**Библиография:**


1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al., Cancer today - Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68:394–424.
2. Celinska A., Drogon I., Maksymiuk J. et al., Not only cigarettes – other culptits of lung cancer. Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 2019;26(4):661-664.
3. Cheng M., Tsai Sh, Chen Ch et al., Parity and Risk of death From Lung Cancer Among a Cohortof Premenopausal Parous Women in Taiwan. J Epidemiol 2012;22(4):364-369.
4. De Groot P., Wu C., Carter B. et al., The epidemiology of lung cancer.Transl Lung. Cancer Res. 2018; 7(3): 220–233.
5. Ernster VL. Female lung cancer.Annu Rev Public Health.1996;17:97-114.
6. Koushik A., Parent M., Siemiatycki J., Characteristics of menstruation and pregnancy and the risk of lung cancer in women. Int. J. Cancer 2009;125(10):2428–2433.
7. Meinhold CL., Berrington de Gonzalez A., Bowman ED., et al., Reproductive and hormonal factors and the risk of nonsmall cell lung cancer. Int J Cancer 2011;128:1404–13.
8. Pesh B., Pesch B., Kendzia B. et al., Cigarette smoking and lung cancer—relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. Int J Cancer 2012; 131(5):1210–9.
9. Pirkle CM., de Albuquerque Sousa AC., Alvarado B. et al., Early maternal age at first birth is associated with chronic diseases and poor physical performance in older age: cross-sectional analysis from the International Mobility in Aging Study. BMC Public Health 2014;14:293.

10. Seow A., Koh WP., Wang R. et al., Reproductive variables, soy intake, and lung cancer risk among nonsmoking women in the Singapore Chinese Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18(3):821–827.
11. Shields′ GENERAL 32THORACIC SURGERY 8th Edition.
12. Siegel R., Miller K., Jemal A., Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin.2018; 68: 7-30.
13. Vohra S., Sapkota A., Lee M. et al., Reproductive and Hormonal Factors in Relation to Lung Cancer Among Nepali Women. Front Oncol. 2019 ;9:311.
14. Weiss J., Lacey J., Shu X. et al., Menstrual and reproductive factors in association with lung cancer in female lifetime nonsmokers. Am J Epidemiol. 2008; 168(11):1319–1325.
15. Yen SS., Endocrinology of pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, editors. Maternal-Fetal Medicine: Principles and practice. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1994. p. 382–412.

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

# NEW PROGNOSIS BIOMARKERS FOR HAEMATOLOGICAL ABNORMALITIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATODES

**Mariela Geneva-Popova[1], Petja Gardzeva[2]**
**1- Department of Propedeutic of Internal disease, Medical Faculty,**
**2- Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Pharmacy;**
**Medical University – Plovdiv, Bulgaria:,**
**"St. George University Hospital", Plovdiv, Bulgaria**

Introduction: Haematological abnormalities are a common manifestation of SLE, characterized by leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia, anemia, abnormalities in coagulation status. Therapeutic management of haematological abnormalities in systemic lupus has improved in recent decades, but there is still a need to seek new biomarkers to assist in this process. One such option is the study of certain cytokines, which can be studied dynamically over time and their level to predict the development of hematological abnormalities.

The aim: of the study was to evaluate the predictive role of chemokines in the development of hematological abnormalities in patients with systemic lupus.

Materials and methods The study included 26 patients with systemic lupus with haematological abnormalities (leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia, anemia, abnormalities in coagulation status). All patients met the criteria for diagnosis. The control group included 12 healthy individuals, similar in sex and age We studied the SLEDAI and BILAG activity indices for systemic lupus. We tested chemokines CCL2, CCL19, CXCL10 dynamically with through triple samples by ELISA method, by kits of the company Diaclon, France, observing all the requirements of the manufacturer. For statistical processing we used SPSS at significance $p = 0.05$.

Results: Serum levels of CCL2, CCL19, CXCL10 were higher than controls. High serum levels of CCL2, CCl19, CXCL10 correlated with low levels of leukocytes, platelets, lymphocytes, erythrocytes. Patients who responded adequately to treatment with corticosteroids 5-10 mg/kg initially had higher levels of cytokines tested, with improvement, their levels returned to normal.

Conclusion: Chemokines are a new, unexplored unit of humoral immunity in patients with rheumatic diseases. Future studies will show the importance of their use as biomarkers for patients with systemic lupus and Sjögren's syndrome. Chemokine levels can be used as a prognostic biomarker in patients with systemic lupus

Key words: CCL2, CCL19, CXCL10, systemic lupus, biomarkers

Въведение: Хематологичните аномалии са честа проява на SLE, характеризираща се с левкопения, лимфопения, тромбоцитопения, анемия, аномалии в коагулационния статус. Терапевтичното поведение на хематологичните отклонения при системния лупус се подобри през последните десетилетия, но все още има нужда да се търсят нови биомаркери, които да подпомогнат този процес. Една такава възможност е изследването на определени хемокини, които могат да се изучават динамично във времето и тяхното ниво, за да се предскаже развитието на хематологични аномалии.

Целта: на изследването беше да се оцени прогнозната роля на хемокините в развитието на хематологични аномалии при пациенти със системен лупус.

Материали и методи Изследването включва 26 пациенти със системен лупус с хематологични отклонения (левкопения, лимфопения, тромбоцитопения, анемия, нарушения в коагулационния статус). Всички пациенти отговаряха на критериите за диагноза. Контролната група включваше 12 здрави индивида, сходни по пол и възраст. Изследвахме индексите на активност SLEDAI и BILAG за системен лупус. Тествахме хемокини CCL2, CCL19, CXCL10 динамично с тройни проби по ELISA метод, чрез комплекти на фирмата Diaclon, Франция, спазвайки всички изисквания на производителя. За статистическа обработка използвахме SPSS със значимост p = 0,05.

Резултати: Серумните нива на CCL2, CCL19, CXCL10 бяха по-високи от контролните. Високите серумни нива на CCL2, CCl19, CXCL10 корелират с ниските нива на левкоцити, тромбоцити, лимфоцити, еритроцити. Пациентите, които реагираха адекватно на лечението с кортикостероиди 5-10 mg / kg, първоначално са имали по-високи нива на тествани цитокини, с подобрение, нивата им се върнаха в норма.

Заключение: Хемокините са нова, неизследвана единица за хуморален имунитет при пациенти с ревматични заболявания. Бъдещите изследвания ще покажат значението на използването им като биомаркери за пациенти със системен лупус и синдром на Сьогрен. Нивата на хемокин могат да се използват като прогностичен биомаркер при пациенти със системен лупус
Ключови думи: CCL2, CCL19, CXCL10, системен лупус, биомаркери

Lupus erythematosus is a systemic, chronic autoimmune disease (1). The heart, kidneys, nervous system, blood vessels, joints and skin are most commonly affected (1, 2). Haematological abnormalities are common in patients with systemic lupus erythematosus. They cover the three blood lines and are a predictor of disease activity (1, 2, 3).

Most patients with lupus develop anemia at some stage of the disease. Anemic syndrome is often a concomitant manifestation of systemic lupus erythematosus. In individual patients it manifests itself to different degrees, as well as in different pathogenetic forms (1, 4, 5). It often causes diagnostic difficulties as it can change the direction of the diagnostic process. The most common type in patients with systemic lupus is anemia, a direct consequence of a chronic disease (6). There are disorders in iron metabolism that interfere with the absorption of iron for the synthesis of hemoglobin. The result is a weakening of the physiological effects of erythropoietin on erythrocyte precursors. A key role in the development of anemia is played by disease changes occurring at the level of erythropoietin production (1, 4, 7, 8). Insufficient supply of erythropoietin to erythroid precursors due to its suppressed production or increased resistance of cells to it are largely responsible for the development of lupus-associated anemia. In patients with renal impairment, there is infiltration of renal tissue with immune cells - T-lymphocytes and macrophages, which produce cytokines and suppress the production of erythropoietin. They have a very high rate of anemia (2, 6). Anemia in patients with systemic lupus is hypochromic and normocytic, with a reduced reticulocyte count. In some patients, anemia has a combined pathogenesis - anemia due to chronic disease, combined with iron deficiency anemia. The exact differentiation of these conditions is based on the study of all components of iron metabolism (7, 9). Iron deficiency anemia is the second most common after anemia, a consequence of chronic disease. In most cases, it is the result of blood loss from the gastrointestinal tract or from the

genicourethral tract. Iron deficiency anemia may complicate and/or or accompany anemia in chronic disease (7, 8, 10). The third type of anemia in patients with systemic lupus erythematosus is autoimmune hemolytic anemia. Data from a prospective study indicate that compared to other types of anemia associated with lupus, this type is characterized by the most severe course. The diagnosis is of the step type - it is initially proven that the anemia is due to hemolysis. Laboratory parameters such as low haptoglobin, increased lactate dehydrogenase, increased indirect serum bilirubin, and increased urinary urobilinogen are a reflection of the hemolytic process (1, 3, 5, 9).

White blood cell abnormalities occur in more than 60% of patients with active systemic lupus. Along with the pathogenetic mechanism of the disease itself, in which antibodies are formed against white blood cells, treatment with immunosuppressive drugs may contribute to the low white cell count in these patients (11, 12). Starkebaum et al. documented studies of neutrophils showing reduced intravascular survival with increased neutrophil progenitor cell production (13). Neutrophils in patients with systemic lupus are affected by the fixation of complement on them, resulting in depletion of peripheral neutrophils. As shown in immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenia, complement fixation by binding of an antigranulocyte antibody to the cell surface mediates injury in patients with SLE and neutropenia (11, 12, 13). Thrombocytopenia can occur through three mechanisms: impaired platelet production in the bone marrow, sequestration of platelets in the spleen, or accelerated destruction of platelets in the peripheral circulation. The majority of SLE patients with thrombocytopenia have increased peripheral destruction, which is usually mediated by antiplatelet antibodies, but the other two mechanisms play a role in some patients (14).

Therapeutic management of haematological abnormalities in systemic lupus has improved in recent decades, but there is still a need to seek new biomarkers to assist in this process. One such option is the study of certain cytokines, which can be studied dynamically over time and their level to predict the development of hematological abnormalities (15, 16, 17).

The aim: of the study was to evaluate the predictive role of chemokines in the development of hematological abnormalities in patients with systemic lupus.

Materials and methods The study included 26 patients with systemic lupus with haematological abnormalities (leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia, anemia, abnormalities in coagulation status). All patients met the criteria for diagnosis. The control group included 12 healthy individuals, similar in sex and age We studied the SLEDAI and BILAG activity indices for systemic lupus. We tested chemokines CCL2, CCL19, CXCL10 dynamically with through triple samples by ELISA method, by kits of the company Diaclon, France, observing all the requirements of the manufacturer. For statistical processing we used SPSS at significance p = 0.05.

Results: Serum levels of CCL2, CCL19, CXCL10 were higher than controls (Tabl.1).

Tabl.1. Serum levels of CCL2, CCL19, CXCL10 in 26 patients with systemic lupus (descriptive statistics)

| | N | Minimum | Maximum | Mean | Std. Deviation | Significance to control group |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CCL2 | 26 | ,00 | 300,47 | 62,5392 | 61,09643 | |
| CCl19 | 26 | ,00 | 277,98 | 14,0165 | 54,26821 | |
| CXCL 10 | 26 | ,00 | 10,26 | 4,7269 | 2,98917 | |

High serum levels of CCL2, CCl19, CXCL10 correlated with low levels of leukocytes, platelets, lymphocytes, erythrocytes (Tabl.2).

Tabl.2. Correlations between CCL2, CCl19, CXCL10, SLEDAI and low levels of leukocytes, platelets, lymphocytes, erythrocytes

| | | | CCL2 | CCL19 | CXCL10 | SLEDAI | ↓ Trom | ↓ Leuc | ↓ Eryt |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Spearman's rho | CCL2 | Corr. Coefficient | 1,000 | ,171* | ,322* | ,220* | ,027** | -,030* | ,021** |
| | | Sig. (2-tailed) | . | ,000 | ,038 | ,002 | ,023 | ,005 | ,021 |
| | | N | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| | CCL19 | Corr. Coefficient | ,171* | 1,000 | ,023** | ,056* | -,030* | -,026* | ,023** |
| | | Sig. (2-tailed) | ,000 | . | ,024 | ,000 | ,005 | ,025 | ,024 |
| | | N | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| | CXCL10 | Corr. Coefficient | ,322* | ,001** | 1,000 | ,468** | ,035 | -,030* | ,023** |
| | | Sig. (2-tailed) | ,038 | ,0347 | . | ,002 | ,827 | ,005 | ,024 |
| | | N | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| | SLEDAI | Corr. Coefficient | ,220* | ,056* | ,468** | 1,000 | ,001** | ,001** | |
| | | Sig. (2-tailed) | ,002 | ,000 | ,002 | . | ,0347 | ,0347 | |
| | | N | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| | ↓ Trom | Corr. Coefficient | ,027** | -,030* | ,035 | ,001** | 1,000 | ,322* | ,001** |
| | | Sig. (2-tailed) | ,023 | ,005 | ,827 | ,0347 | . | ,038 | ,0347 |
| | | N | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| | ↓ Leuc | Corr. Coefficient | ,023** | -,026* | -,030* | ,001** | ,322* | 1,000 | ,035 |
| | | Sig. (2-tailed) | ,024 | ,025 | ,005 | ,0347 | ,038 | | ,827 |
| | | N | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| | ↓ Eryt | Corr. Coefficient | ,021** | ,023** | ,023** | ,001** | ,001** | ,035 | 1,000 |
| | | Sig. (2-tailed) | ,021 | ,024 | ,024 | ,0347 | ,0347 | ,827 | |
| | | N | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 |

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Results: * 0.7 <rs <0.9 - there is a high correlation

Patients who responded adequately to treatment with corticosteroids 5-10 mg/kg initially had higher levels of cytokines tested, with improvement, their levels returned to normal.

Conclusion: Chemokines are a new, unexplored unit of humoral immunity in patients with rheumatic diseases. Future studies will show the importance of their use as biomarkers for patients with systemic lupus and Sjögren's syndrome. Chemokine levels can be used as a prognostic biomarker in patients with systemic lupus

Bibliogrphy:

1.Lie TH, Rothfield NF. An evaluation of the preliminary criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1972;15:532–4.
2.Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. Arthritis Rheumatol 2014;66:2297–307.
3. Arnal C, Piette JC, Leone J et al. . Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. J Rheumatol 2002;29:75–83.
4. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS et al. . Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012;64:2677–86.
5. Konstantopoulos K, Terpos E, Prinolakis H et al. . Systemic lupus erythematosus presenting as myelofibrosis. Haematologia 1998;29:153–6.
6. Paquette RL, Meshkinpour A, Rosen PJ. Autoimmune myelofibrosis. A steroid-responsive cause of bone marrow fibrosis associated with systemic lupus erythematosus. Medicine (Baltimore) 1994;73:145–5.
7. el Mouzan MI, Ahmad MA, al Fadel Saleh M et al. . Myelofibrosis and pancytopenia in systemic lupus erythematosus. Acta Haematol 1988;80:219–21.
8. Kaelin WG Jr, Spivak JL. Systemic lupus erythematosus and myelofibrosis. Am J Med 1986;81:935–8
9. Wanitpongpun C, Teawtrakul N, Mahakkanukrauh A et al. . Bone marrow abnormalities in systemic lupus erythematosus with peripheral cytopenia. Clin Exp Rheumatol 2012;30:825–9.
10. Vaidya S, Abul-ezz S, Lipsmeyer E. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol 2001;30:308–10.
11. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA et al. . Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. Medicine (Baltimore) 1994;33:291–437.
12. Arenas M, Abad A, Valverde V et al. . Selective inhibition of granulopoiesis with severe neutropenia in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1992;35:979–80.
13. Starkebaum G, Price TH, Lee MY et al. . Autoimmune neutropenia in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1978;21: 504–12.
14.Kapouzas GA. Hematological and Lymphoid Abnomalities in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. DUBOIS' Lupus erythmatosus and Related Syndomes. 8th edn Philadelphia: Elsevier, 2013:426–37.
15. Panousis N., G.Bertsias,H. Ongen et al.," Combined genetic and transcriptome analysis of patients with SLE: distinct, targetable signatures for susceptibility and severity"", Ann Rheum Dis 2019;78:1079–89.
16.Arazi A., A. Rao, C. Berthier et al. "The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis", Nat Immunol 2019;20:902–14.
17. Dall'Era M., M.Cisternas, D. Smilek et al., " Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus nephritis cohort", Arthritis Rheumatol 2015;67:1305–13.

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

# CHEMOKINES IN PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME

**Mariela Geneva[1], Stanislava Popova[1,4], Petja Gardzeva[2]**

**1- Department of Propedeutic of Internal disease, Medical Faculty,**
**2- Department of Microbiology and Immunology,**
**Faculty of Pharmacy; Medical University – Plovdiv, Bulgaria:,**
**"St. George University Hospital", Plovdiv, Bulgaria,**
**4- "Kaspela University Hospital", Plovdiv, Bulgaria**

Introduction: Chemokines are a large family of small cytokines and usually have a low molecular weight ranging from 7 to 15 kDa. Chemokines and their receptors are able to control the migration and residence of all immune cells. Some chemokines are considered inflammatory and their release may be induced during an immune response at the site of infection, while others are considered homeostatic and are involved in controlling cell migration during tissue development or maintenance. The physiological importance of this family of mediators is due to their specificity - to participate directly in inflammation or to cause migration of immune cells to the target organ associated with the disease.

The aim: of the study was to investigate chemokines that are important for inflammation and chemotaxis in patients with newly diagnosed primary Sjögren's syndrome and patients with systemic lupus and to look for a correlation between their level and disease activity.

Materials and methods: The study included 14 patients with Sjögren's syndrome and 26 patients with systemic lupus with haematological abnormalities (leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia, anemia). All patients met the criteria for diagnosis. The control group included 10 healthy individuals, similar in sex and age We studied the SLEDAI and BILAG activity indices for systemic lupus and Schirmer's test, CRP, erythrocyte sedimentation rate for Sjögren's syndrome. We tested chemokines CCL2, CCL19, CXCL10 dynamically with through triple samples. by ELISA method, by kits of the company Diaclon, France, observing all the requirements of the manufacturer. For statistical processing we used SPSS at significance $p = 0.05$.

Results: Serum levels of CCL2, CCL19, CXCL10 were higher than controls. Serum levels of CCL2 and CCl19 were higher in patients with systemic lupus than in patients with Sjögren's syndrome ($p<0.0001$). Patients with systemic lupus have lower CXCL10 levels than patients with Sjögren's syndrome ($p<0.0001$). CXCL10 levels remained stable during the study period. Activity indices correlated with elevated levels of CCL2 and CCL19 in patients with systemic lupus.

Conclusion: Chemokines are a new, unexplored unit of humoral immunity in patients with rheumatic diseases. Future studies will show the importance of their use as biomarkers for patients with systemic lupus and Sjögren's syndrome.

Key words: chemokines, primary Sogren’s syndrome

Въведение: Хемокините са голямо семейство от малки цитокини и имат ниско молекулно тегло, вариращо от 7 до 15 kDa. Хемокините и техните рецептори са в състояние да контролират миграцията и пребиваването на всички имунни клетки. Някои хемокини се считат за възпалителни и тяхното освобождаване може да бъде индуцирано по време на имунен отговор на мястото на инфекцията, докато други се считат за хомеостатични и участват в контролирането на миграцията на клетките по време на развитието или поддържането на тъканите. Физиологичното значение на това семейство медиатори се дължи на тяхната специфичност - да участват директно в възпалението или да причинят миграция на имунните клетки към целевия орган, свързан с болестта.

Целта: на изследването е да се изследват важните за възпалението и хемотаксиса хемокини при пациенти с новодиагностициран първичен синдром на Сьогрен и пациенти със системен лупус и да се търси връзка между тяхното ниво и активност на заболяването.

Материали и методи: Изследването включва 14 пациенти със синдром на Сьогрен и 26 пациенти със системен лупус с. Всички пациенти отговаряха на критериите за диагноза. Контролната група включваше 10 здрави индивида, сходни по пол и възраст. Изследвахме индексите на SLEDAI и BILAG за системния лупус и теста на Schirmer, CRP, степента на утаяване на еритроцитите за синдрома на Сьогрен. Тествахме хемокини CCL2, CCL19, CXCL10 с ELISA метод, от китове на компанията Diaclon, Франция, спазвайки всички изисквания на производителя. За статистическа обработка използвахме SPSS със значимост $p = 0,05$.

Резултати: Серумните нива на CCL2, CCL19, CXCL10 при пациентите със първичен синдром на Сьогрен и системен лупус бяха по-високи от тези на контролите. Серумните нива на CCL2 и CCl19 са били по-високи при пациенти със системен лупус, отколкото при пациенти със синдром на Sjögren ($p<0,0001$). Пациентите със системен лупус имат по-ниски нива на CXCL10 в сравнение с пациентите със синдром на Sjögren ($p<0,0001$). Нивата на CXCL10 остават стабилни през периода на изследване. Индексите на активност корелират с повишените нива на CCL2 и CCL19 при пациенти със системен лупус.

Заключение: Хемокините са нова, неизследвана единица за хуморален имунитет при пациенти с ревматични заболявания. Бъдещите изследвания ще покажат значението на използването им като биомаркери за пациенти със системен лупус и синдром на Сьогрен.

Ключови думи: хемокини, първичен синдром на Сьогрен

Chemokines are a large family of small cytokines and usually have a low molecular weight ranging from 7 to 15 kDa. Chemokines and their receptors are able to control the migration and residence of all immune cells (1.6). Some chemokines are considered inflammatory and their release may be induced during an immune response at the site of infection, while others are considered homeostatic and are involved in controlling cell migration during tissue development or maintenance (2, 3). The physiological importance of this family of mediators is due to their specificity - to participate directly in inflammation or to cause migration of immune cells to the target organ associated with the disease (4, 5). Chemokines are grouped and named according to their amino acid composition, especially in first two cysteine residues of a preserved tetra-cysteine motif. CC and CXC form chemokines the two largest groups (5, 6). There are forty-seven known chemokines and nineteen chemokine receptors, and this number leads to a high degree of specificity. In fact, the specific molecules on a cell determine in which tissue the cell will migrate (6).

Sjögren's syndrome is a chronic autoimmune disease that affects the exocrine glands (primarily the lacrimal and salivary glands) (7, 8). It is possible that the disease manifests itself with systemic (manifestations of the lungs, kidneys, blood vessels and muscles). Sjögren's syndrome is primary (idiopathic, up to 50% of all patients) and secondary (associated with other rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis, etc. With the improvement of immunological diagnosis, the syndrome was found to be According to Prof. M. Panchovska, the retrospective analysis for the development of Sjögren's syndrome shows that systemic manifestations (vasculitis, arthritis, neuropathy, lymphadenopathy) are more characteristic of young patients with this disease (7, 8). This peculiarity in the course determines the need for timely pathogenetic treatment with corticosteroids, cytostatics or other drugs.

Emmanuella Young Traianos and co-authors proved in 2020 that the chemokine CXCL13 is involved in B cell migration and the formation of a germinal center in the lymph nodes, which can become a site for the initiation of non-Hodgkin's lymphoma (1). The authors demonstrated that serum levels of CXCL13 were higher in all groups with primary Sjögren's syndrome compared to controls ($p < 0.0001$), and in those with established non-Hodgkin's lymphoma ($p = 0.0204$ ). The chemokine CXCL13 is associated ($p < 0.0005$) with the level of immunoglobulin G (IgG), B-cell activating factor, β2 microglobulin, combined free light chains, κ and λ light chains, anti-Ro / SSA, anti-La / SSB and erythrocyte sedimentation rate. The authors conclude that further research is needed to investigate the role of CXCL13 or some other cytokines associated with the development of complications in primary Sjögren's syndrome (1).

The aim: of the study was to investigate chemokines that are important for inflammation and chemotaxis in patients with newly diagnosed primary Sjögren's syndrome and patients with haematological manifestations of systemic lupus and to look for a correlation between their level and disease activity.

Materials and methods The study included 14 patients with Sjögren's syndrome and 26 patients with systemic lupus with haematological abnormalities (leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia, anemia). All patients met the criteria for diagnosis. The control group included 10 healthy individuals, similar in sex and age. We studied the SLEDAI and BILAG activity indices for systemic lupus and Schirmer's test, CRP, erythrocyte sedimentation rate for Sjögren's syndrome. We tested chemokines CCL2, CCL19, CXCL10 dynamically with through triple samples by ELISA method, by kits of the company Diaclon, France, observing all the requirements of the manufacturer. For statistical processing we used SPSS at significance $p = 0.05$.

Results: Serum levels of CCL2, CCL19, CXCL10 were higher than controls. Serum levels of CCL2 and CCl19 were higher in patients with systemic lupus than in patients with Sjögren's syndrome ($p<0.0001$) Tabl 1, 2, 3.

Tabl 1. Chemokine values of CCL2 in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), primary Sjögren's syndrome (pSS) and controls - a descriptive analysis

| | N | Range | Minimum | Maximum | Mean | | Std. Deviation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Statistic | Std. Error | Statistic |
| CCL2 - SLE | 26 | 300,47 | ,00 | 300,47 | 62,5392 | 11,98199 | 61,096 |
| CCL2 – pSS | 14 | 55,28 | 1,50 | 56,78 | 15,5271 | 4,38344 | 16,401 |
| Controls | 10 | 5,89 | ,00 | 5,89 | 1,2480 | ,63864 | 2,019 |

Tabl 2. Chemokine values of CCL19 in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), primary Sjögren's syndrome (pSS) and controls - a descriptive analysis

| | N | Range | Minimum | Maximum | Mean | | Std. Deviation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Statistic | Std. Error | Statistic |
| CCL19 - SLE | 26 | 277,98 | ,00 | 277,98 | 14,0165 | 10,64287 | 54,268 |
| CCL19 – pSS | 14 | 5,89 | ,00 | 5,89 | ,8986 | ,47572 | 1,779 |
| Controls | 10 | 5,89 | ,00 | 5,89 | 1,8680 | ,68967 | 2,180 |

Tabl 3. Chemokine values of CXCL10 in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), primary Sjögren's syndrome (pSS) and controls - a descriptive analysis

| | N | Range | Minimum | Maximum | Mean | | Std. Deviation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Statistic | Std. Error | Statistic |
| CXCL10 - SLE | 26 | 10,26 | ,00 | 10,26 | 4,7269 | ,58622 | 2,989 |
| CXCL10 – pSS | 14 | 55,47 | 15,63 | 71,10 | 32,7207 | 5,00206 | 18,716 |
| Controls | 10 | 5,89 | ,00 | 5,89 | 1,3580 | ,64335 | 2,034 |

Patients with systemic lupus have lower CXCL10 levels than patients with Sjögren's syndrome ($p<0.0001$). CXCL10 levels remained stable during the study period. Activity indices correlated with elevated levels of CCL2 and CCL19 in patients with systemic lupus.

We monitored CXCL10 levels three times every 6 months and found that the chemokine levels tested were stable throughout the 18-month follow-up period (Tabl 4).

Tabl. 4. Chemokine values of CXCL10 in patients with primary Sjögren's syndrome throughout the 18-month follow-up period - a descriptive analysis

| | N | Range | Minimum | Maximum | Mean | | Std. Deviation |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Statistic | Statistic | Statistic | Statistic | Statistic | Std. Error | Statistic |
| CXCL10 -0 month | 14 | 55,47 | 15,63 | 71,10 | 32,7207 | 5,00206 | 18,71600 |
| CXCL10-6 Month | 14 | 61,10 | 10,00 | 71,10 | 31,1186 | 5,34361 | 19,99397 |
| CXCL10 -12Month | 14 | 57,48 | 10,00 | 67,48 | 26,5479 | 4,36756 | 16,34190 |
| CXCL 10 -18Month | 14 | 62,76 | 12,34 | 55,31 | 34,4451 | 4,7891 | 17,98123 |

Discussion: Hernández-Molina and co-authors investigated the levels of CXCL13, CXCL10, CCL2, CCL3, CXCL12 and CCL5 in the saliva of patients with primary SS (pSS), patients with associated SS (aSS), patients with systemic autoimmune disease (SAD) without SS, preclinical SS and health controls. All chemokines tested were detected at low concentrations in controls except CCL2. Patients with pSS had higher levels of CXCL10 and CCL2 than controls (P = 0.05). However, they had similar levels of CXCL13, CCL5, CXCL12, CCL2 and CXCL10 from patients with ASS and SAD without SS. Patients with preclinical SS had higher CXCL10 levels than patients with pSS (P = 0.03), aSS (P = 0.04) and controls (P = 0.001). CCL2 levels were higher in all patients with autoimmune background compared to controls (P <0.05 for each comparison) (9). The authors concluded that they found no difference in salivary chemokines between patients with either pSS or ASS or patients with SAA. CCL2 and CXCL10 are elevated in all patients of autoimmune origin. CXCL10 was significantly elevated in preclinical SS, suggesting that it may be an early inflammatory salivary biomarker. These studies coincide with our results, which, although blood tests, prove the importance of CXCL10 as a biomarker to differentiate patients with primary Sjögren's syndrome from those with secondary or other rheumatic disease.

This is the first (pilot) report to study chemokines in patients with primary Sjögren's syndrome. Our study demonstrated a significantly higher level of chemokine in patients with primary Sjögren's syndrome. Whether this is an accidental finding or due to the importance of this cytokine in the pathogenesis of the syndrome is difficult to conclude for now. Future research will prove this.

We performed a correlation analysis to look for the relationship between the studied chemokines and disease activity. It was found that SLEDAI values above 10 and a high BILAG value correlate significantly with CCL2, CCL19 and SCCL 10. In patients with primary Sjögren's syndrome, the chemokines CCL2, CCL19 and CXCL 10 correlate with high CRP, ESR and positive Schirmer test (p<0.001).

Conclusion: Chemokines are a new, unexplored unit of humoral immunity in patients with rheumatic diseases. Future studies will show the importance of their use as biomarkers for patients with systemic lupus and Sjögren's syndrome.

Bibliography

1. Traianos E., J. Locke, D. Lendrem et al., “Serum CXCL13 levels are associated with lymphoma risk and lymphoma occurrence in primary Sjögren’s syndrome”, Rheumatol Int. 2020; 40(4): 541–548.

2.Papageorgiou A, D. Ziogas, C. Mavraganiet al., “Predicting the outcome of Sjogren’s syndrome-associated non-Hodgkin’s lymphoma patients”, PLoS ONE. 2015;10(2):e0116189.

3. Oldham Kim, “Chemokines: Introduction”, : Rot A. Ann Rev Immunol. 2004;22:891-928

4. Liao F., R. Rabin, J. Yannelli et al., “Human Mig chemokine: biochemical and functional characterization”, 1995, Journal of Experimental Medicine, 182: 1301-1314.

5.Baggiolini M., B. Dewald, B. Moser, „Human chemokines: an update“, Annual Review of Immunology, 1997, 15: 675-705.
6. Манева А., В. Манев и Л. Манева, „Хемокини и хемокинови рецептори“, Клинична и трансфузионна хематология, 2000г, 37 Том 36, 3-4/2000, стр 36-44.
7. Панчовска М., Й.Шейтанов, Р.Стоилов и др., „Първичен синдром на Сьогрен с начало в млада и средна възраст – особености в протичането“, сп.Ревматология, год VII, бр 2, 1999 г , стр 27-29.
8. Панчовска М., Й.Шейтанов, Р.Стоилов и др., „Начални прояви при първичен синдром на Сьогрен“, сп. Обща медицина, 2, 2000 г, №4, стр 16-17.
9. Hernández-Molina G., M. Michel-Peregrina, D. Hernández-Ramírez et al., “Chemokine saliva levels in patients with primary Sjögren’s syndrome, associated Sjögren’s syndrome, pre-clinical Sjögren’s syndrome and systemic autoimmune diseases”, Rheumatology, Volume 50, Issue 7, July 2011, Pages 1288–1292.

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

# РЕДКИ ВЕНОЗНИ ТУМОРИ: ПОВИШАВАНЕ ОСВЕДОМЕНОСТТА НА ОПЛ

**Богомила Чешмеджиева, Любима Деспотова-Толева**
**УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив, Медицински университет–Пловдив**

# RARE VENOUS TUMORS: RAISING GPs AWARENESS

**Bogomila Cheshmedzhieva, Lyubima Despotova-Toleva**
**Medical University – Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract**

Introduction: Venous tumors are rare and often present with unusual symptoms, but are very aggressive and with a high degree of local recurrence and early haematogenous metastases. Therefore, it is necessary to raise the GP's awareness of the likelihood that the complaints of some of their patients could be caused by such a rare pathology and, respectively, they should promptly refer their patients for diagnosing by relevant specialist - vascular surgeon.

Aim: To raise the awareness of GPs on the problems of rare venous tumors and to acquire knowledge and competencies necessary to manage patients with probable venous tumors in general practice setting.

Methods: The authors present part of a study (bibliographic review) on rare venous tumors. The problems are discussed in the context of general practice specificity of tasks and responsibilities.

Results and discussion: A brief overview and analysis of publications on rare venous tumors focusing on general practice and primary care and aimed at raising awareness of GPs at rare venous tumors is presented.

Conclusion: The topic is very important and up-to-date, because this problems are not included in the curriculum of general practice specialty. GPs need definitely basic knowledge and skills to manage in time and properly patients with rare vascular/venous tumors, thus contributing to early diagnosis, better treatment and improved quality of life for the patients and their families and enhancing the patient compliance and trust in their GPs;

(1) Daniel Jones, Laurie Dunn, Ian Watt and Una Macleod, Safety netting for primary care: evidence from a literature review. British Journal of General Practice 2019; 69 (678): e70 - e79.

(2) Antonescu C, Malignant vascular tumors--an update. Mod Pathol. 2014 Jan; 27 Suppl 1:S30-8.

**Резюме:**

**Въведение:** Венозните тумори са редки и се представят често с необичайни симптоми, но са много агресивни и с висока степен на местни рецидиви и ранни хематогенни метастази. Поради това е необходимо да бъде заострено вничанието на ОПЛ върху вероятността оплакванията на някои техни пациенти да бъдат причинени от такава рядка патология и, респективно, те да насочат своевременно пациентите си за диагностициране от съответния специалист – съдов хирург.

Цел: Повишаване осведомеността на ОПЛ по проблемите на редките венозни тумори и придобиване на знания и компетентности, необходими им за работата в общата практика с пациенти с вероятни венозни тумори.
Методи: Авторите представят част от проучване (библиографски обзор) върху редки венозни тумори, като проблемите се обсъждат в контекста на работата в общата медицинска практика.
Резултати. Представен е кратък обзор и анализ на публикациите, разглеждащи редките венозни тумори с фокус върху общата практика и първичната здравна помощ, насочени към повишаване на осведомеността на ОПЛ по отношение на редките венозни тумори
Заключение: Венозните тумори макар и рядко срещани, често се бъркат със съдовите малформации, поради значителната прилика на хемангиомите и туморните образувания. Затова информираността на ОПЛ за този тип разлика ще допринесе за навременна консултация и лечение на пациентите от съдов хирург. Същевременно ще се проследят диагностицираните вродени съдови малформации от различен произход.
Въведение:
Венозните тумори са редки и се представят често с необичайни симптоми, но са много агресивни и с висока степен на местни рецидиви и ранни хематогенни метастази. Поради това е необходимо да бъде заострено вничанието на ОПЛ върху вероятността оплакванията на някои техни пациенти да бъдат причинени от такава рядка патология и, респективно, те да насочат своевременно пациентите си за диагностициране от съответния специалист – съдов хирург.
**Цел:**
Да се повиши осведомеността на ОПЛ по проблемите на редките венозни тумори и чрез обучение с казуси те да придобият знания и компетентности, необходими им за работата в общата практика с пациенти с вероятни венозни тумори.
**Методи:**
Литературен обзор, направен от двама независими изследователи чрез търсене в PUBMED, EMBASE и свободно търсене чрез комбинации от кодови думи: съдови тумори, редки венозни тумори, обща практика, общопрактикуващ лекар, дълбока венозна тромбоза. Първоначалното търсене и селекция на научните публикации за целите на ревюто бе проведено по следния начин – след първоначалната селекция по ключови думи, намерените материали бяха пресяти по заглавия, от тях бяха избрани публикации и разгледани техните резюмета, от които след щателна селекция и припокриване на резултатите от двамата изследователи бяха избрани статии, анализирани в пълнотекстов вид. От тях бяха избрани отново най-подходящите за целите на повишаване на осведомеността на ОПЛ по проблемите на редките венозни тумори и ролятя на ОПЛ за своевременно насочване на тези пациенти към съдов хирург.
**Резултати.**
Настоящата разработка е част от проучване на авторите, свързано със създаване на ръководство за ОПЛ, целящо да повиши техните знания и теоритични умения в областта на ангиологията и работа с пациенти със съдова патология. След проведеното проучване и анализ на избраните научни публикации стана ясно, че броят им до 2006 година нараства сравнително бавно и плавено, а след 2006 г. се увеличава по-бързо и значително. Това показва засилен интерес към тази патология, която може да доведе и до трайно инвалидизиране на пациента. Сърдечно съдовите и в частност съдовите заболявания представляват най-честата патология, водеща до необходимост от палиативни грижи, вкл. при злокачествени съдови заболявания. Съвременната медицинска наука разполага с все-по-съвършени диагностични и терапевтични методи за ранно откриване и повлияване на съдовите тумори (като венозен лейомиосарком, хемангиоендотелиом, хемангиосарком), което поставя на дневен ред повишаване на осведомеността и придобиването на достатъчно знания и умения от ОПЛ, които своевременно да насочат пациентите за диагностично

изясняване и лечение към съответния съдов специалист. За нуждите на работата в общата практика избрани и подходящо поднесени теоритични знания по ангиология и съдова хирургия са от значение, напр. класификацията на съдовите тумори и малформации. Общопрактикуващия лекар трябва да знае и прави разлика между съдов тумор и малформация, като в случая от съществено значение е и факта, че много често понятията съдов тумор и съдова малформация не се използват коректно – обсъжда се малформация, въпреки че става дума за тумор (например хемангионевринома, гломусен тумор, лимфангиом и други са хемангиоми). Терминологично, в процеса на обучение на ОПЛ трябва да бъдат включени няколко основни момента: избрани основни теми, които да подобрят знанията на ОПЛ относно анатомията, физиологията, патоанатомията и патофизиологията на сърдечно-съдовата система; своевременно разпознаване на ранните симптоми, като бъде заострено вниманието към вероятността те да бъдат причинени от рядка съдова патология (най-често това се изразява при венозната патология с повърхностна или дълбока венозна тромбоза, а при артериалните заболявания с по драматична клиника и исхемия на съответния крайник); своевременно насочване на пациента за консултация и диагностика, вкл. образна за потвърждаване или отхвърляне на диагнозата; необходимост от допълнителни изследвания и консултации при нужда за потвърждаване или изключване на свързана патология и осъзнаване на необходимостта от своевременна консултация със съдов хирург. Разликата между малформацията и злокачественото туморно образувание ще успокои значително пациента по отношение на прогнозата, въпреки ограничените до липсващи възможности за радикално лечение при първите. За ОПЛ е важно да знаят и използват основните компоненти на клиничната оценка. В светлината на продължаващото медицинско образование ОПЛ да бъдат обучени на методи за правилно търсене на информация, вкл. да използват точна терминология (напр. наставката–ОМА обикновено за бенингнени новообразувания, напр. хемангионевринома, лимфангиома и др.). Друг основен момент от съществено значение е да насочват своевременно своите пациенти с дълбока венозна тромбоза за изясняване състоянието на съдовата система от специалист ангиолог/съдов хирург. Използването на утразвуковата диагностика като лесен, безопасен, достъпен и високоинформативен метод съществено допринася за ранното откриване на тумори, вкл. редки такива. Една дълбока или повърхносна венозна тромбоза може много бързо и лесно да се докаже чрез доплер сонография. ОПЛ също трябва да знае специфичните особености и възможности на венографията, лимфографията, артериографията, компютърната томография, магнитно-резонансната и позитрон-емисионната томография, за да може да консултира по-уверено, да повишава доверието и да „изплита мрежа на сигурност“ за своите пациенти, нуждаещи се от специализираното лечение. Не по-малко значение имат и уменията за консултиране на такива пациенти, повишаване на доверието и къмплайънса им, вкл. и чрез насочване към източници на информация и оказване на подкрепа (вкл. от невролог и психиатър, особено при някои случаи на лицеви хемангиоми или такива на видими, открити части на тялото).
Като лидер на мултидисциплинарен екип, създаден да отговои на индивидуалните нужди на всеки отделен пациенти, общопрактикуващият лекар работи в тясно сътрудничество с редица други специалисти

**Заключение**: Венозните тумори макар и рядко срещани, често се бъркат със съдовите малформации, поради значителната прилика на хемангиомите и туморните образувания. Затова информираността на ОПЛ за този тип разлика ще допринесе за навременна консултация, лечение и по-нататъшно проследяване на пациентите от съдов хирург.

Литература

Daniel Jones, Laurie Dunn, Ian Watt and Una Macleod Safety netting for primary care: evidence from a literature review British Journal of General Practice 2019; 69 (678): e70 - e79. DOI:https://doi.org/10.3399/bjgp18X700193

Burns A J Navarro J A Cooner R D Classification of vascular anomalies and the comprehensive treatment of hemangiomas Plast Reconstr Surg 2009124(1, Suppl)69e–81e.
Gampper T J Morgan R F Vascular anomalies: hemangiomas Plast Reconstr Surg 20021102572–585., quiz 586, discussion 587–588 [PubMed] [Google Scholar]
Lowe L H, Marchant T C, Rivard D C, Scherbel A J. Vascular malformations: classification and terminology the radiologist needs to know. Semin Roentgenol. 2012;47(2):106–117.
North P E. Pediatric vascular tumors and malformations. Surg Pathol. 2010;3:455–494. [PubMed] [Google Scholar]
Maguiness S M Frieden I J. Vascular Birthmarks. In: L.A. Schachner & R. C. Hansen, eds. Pediatric Dermatology. 4 th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2011
Donnelly L F, Adams D M, Bisset G S III. Vascular malformations and hemangiomas: a practical approach in a multidisciplinary clinic. AJR Am J Roentgenol. 2000;174(3):597–608 LevinLE,LaurenCT.
Multifocal **vascular** lesions.
Semin Cutan Med Surg. 2016 Sep;35(3):153-60. doi: 10.12788/j.sder.2016.054.
Walsh JJ 4th, Eady JL. Vascular tumors.Hand Clin. 2004 Aug;20(3):261-8
Malignant vascular tumors--an update.
Antonescu C.Mod Pathol. 2014 Jan;27 Suppl 1:S30-8.
Benign and malignant vascular tumors of the liver in adults.
Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C, Blanc JF, Balabaud C.Semin Liver Dis. 2008 Aug;28(3):302-14.
[Vascular tumors and malformations of the limbs]. GuéroS.ChirMain.2007Dec;26(6):278-87
Soft-tissue vascular malformations and tumors. Part 1: classification, role of imaging and high-flow lesions.
Flors L, Park AW, Norton PT, Hagspiel KD, Leiva-Salinas C.Radiologia. 2019 Jan-Feb;61(1):4-15.
Soft-tissue vascular malformations and tumors. Part 2: low-flow lesions.
Flors L, Hagspiel KD, Park AW, Norton PT, Leiva-Salinas C.Radiologia. 2019 Mar-Apr;61(2):124-133.
Brief Description of ISSVA Classification for Radiologists.
Monroe EJ.Tech Vasc Interv Radiol. 2019 Dec;22(4):100628.
What is new in endothelial neoplasia?
Papke DJ Jr, Hornick JL.Virchows Arch. 2020 Jan;476(1):17-28.
Malignant Vascular Tumors of the Liver in Adults.
Alves VAF, Rimola J.Semin Liver Dis. 2019 Feb;39(1):1-12.
Paul J. Rochon, Importance of Multidisciplinary Approach to Vascular Malformation Management Semin Intervent Radiol. 2017 Sep; 34(3): 301–302.

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

# РЕДКИ СЪДОВИ ТУМОРИ: ОБУЧЕНИЕ НА ОПЛ ЧРЕЗ КАЗУСИ

**Богомила Чешмеджиева, Любима Деспотова-Толева**
**УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив, Медицински университет–Пловдив**

# RARE VENOUS TUMORS: RAISING GPs AWARENESS

**Bogomila Cheshmedzhieva, Lyubima Despotova-Toleva**
**Medical University – Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract**

Introduction: Medical knowledge and achievements of modern medicine increase continuously, thus posing a number of challenges for doctors of all medical specialties. Training GPs with cases is effective, develops critical thinking and improves their skills. It has significant advantages over other teaching methods, as decision-making in clinical practice depends on experience, and case study training is **experience training**, which mobilizes and expands both theoretical knowledge of trainees and problem-solving skills, stimulates the use of all accumulated previous experience and develops abilities for complex analysis and search for optimal clinical solutions.

Objective: Enhancing the knowledge and skills of GPs on the problems of rare vascular tumors through case studies.

Methods: case studies

Results and discussion: A case of a rare venous tumor (leiomyosarcoma of the mouth of the saphenous vein magna dextra vein, vena femoralis communis dextra and the distal part of the vein) is presented.

Conclusion: Teaching with cases is a dynamic, inductive, interactive method, the value of which is growing in the context of lifelong learning, as well as in light of the growing role of e-learning. GPs develop the ability to think clearly, think carefully and to identify hidden hypotheses. We would like to emphasize also the role of the teacher's personality/charisma as university professor and as an experienced doctor is very important in the process of motivating, stimulate trainees/GPs to acquire new knowledge, strengthens their desire for self-improvement and high professional achievements.

(1) Aluko A, Rana J, Burgin S. *Teaching & Learning Tips 9: Case-based teaching with patients* Int J Dermatol. 2018 Jul;57(7):858-861.

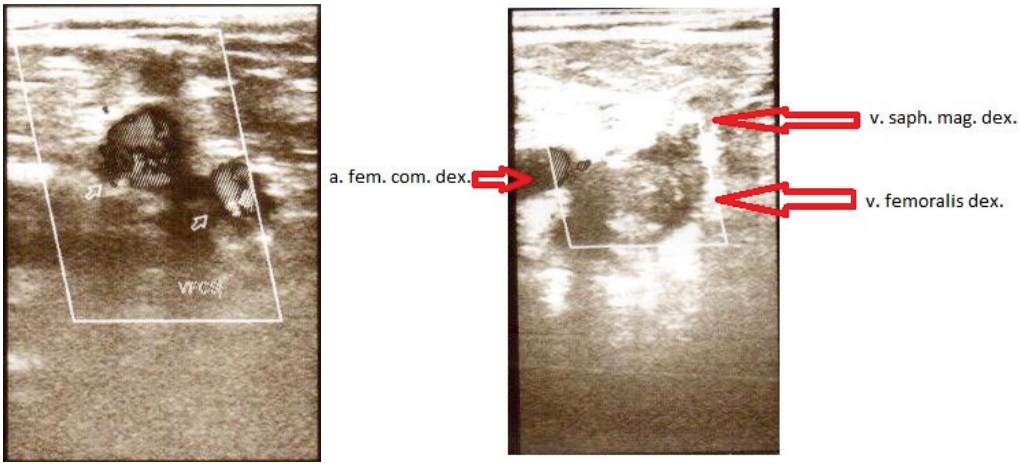
(2) Geha R, Trowbridge RL, Dhaliwal G, Olson APJ. *Teaching about diagnostic errors through virtual patient cases: a pilot exploration*. Diagnosis (Berl). 2018 Nov 27;5(4):223-227.

**Резюме**

**Въведение:** Медицинското познание и възможностите на медицината нарастват с всеки изминал ден. Това поставя редица предизвикателства пред работата на лекарите от всички медицински специалности. Обучението на ОПЛ чрез казуси е ефективно, развива критическото мислене и допринася за повишаване на тяхната квалификация. То има съществени предимства пред други обучителни методи, тъй като вземането на решения в клиничната практика съществено зависи от опита, а обучението чрез казуси е ОБУЧЕНИЕ

ЧРЕЗ ОПИТ **активно обучение, което мобилизира наличните и разширява както теоритичните знания на обучаемите, стимулира използване на целия натрупан досегашен опит и развива способности за комплесен анализ и търсене на решения**
**Цел:** Усъвършенстване на знанията и уменията на ОПЛ по проблемите на редките съдови тумори чрез обучение с казуси.
**Методи:** обучение чрез казуси
**Резултати и обсъждане:** Разгледан е казус на рядък венозен тумор - лейомиосарком на устието на вена сафена магна декстра, вена феморалис комуни декстра и дисталната част на вена илиака декстрна декстра.
**Заключение:** Обучението чрез казуси е динамичен, индуктивен, интерактивен метод, чиято стойност нараства в условията обучението през целия живот, както и в светлината на нарастващата роля на електронно обучение. ОПЛ развиват способността за ясно практическо мислене, внимателно да преценяват фактите и да разпознават скрити хипотези. Бихме искали още да подчертаем, че при обучението с казуси ролята на личността/харизмата на преподавателя като учител и като лекар е много важна в процеса на мотивиране на обучаващите се, стимулира ги към получаване на ново знание, укрепва желанието им за самоусъвършенстване и високи професионални постижения.
**Въведение:** Медицинското познание и възможностите на медицината нарастват с всеки изминал ден. Това поставя редица предизвикателства пред работата на лекарите от всички медицински специалности. Възможностите за ранна диагностика и лечение съществено подобряват преживяемостта и качеството на живот на пациентите, вкл. и на тези с тежки, потенциално фатални заболявания. Възникват нови предизвикателства пред работата на ОПЛ, който се нуждае от постоянно осъвременяване на знанията и уменията си в областта на профилактиката, ранното разпознаване и правилно управление на здравните проблеми на своите пациенти. Обучението на ОПЛ чрез казуси е ефективно, развива критическото мислене и допринася за повишаване на тяхната квалификация. То има съществени предимства пред други обучителни методи, тъй като вземането на решения в клиничната практика съществено зависи от опита, а обучението чрез казуси е ОБУЧЕНИЕ ЧРЕЗ ОПИТ, **активно обучение, което мобилизира наличните и разширява както теоритичните знания на обучаемите, стимулира използване на целия натрупан досегашен опит и развива способности за комплесен анализ и търсене на решения.** Представянето и обсъждането на казуси позволява на университетския преподавател-лекар да демонстрира реални проблеми от клиничната практика и решаването им като същност и процес, като акцентира на възможните пропуски, възникнали дискусии и трудности, както и на ролята на мултидисциплинарния екип при управление и решение на здравния проблем на пациента. Важно е да се осъзнае, че обучението чрез казуси не е просто дискусия, а предизвикателство към начина на мислене, към способността да се тестват хипотези и идеи, да се осъзнаят някои ограничения и да се търсят начини за преодоляването им.
**Цел:** Усъвършенстване на знанията и уменията на ОПЛ по проблемите на редките венозни тумори чрез обучение с казуси.
**Методи:** Обучение с казуси
**Резултати и обсъждане:**
Авторите представят казус на рядък венозен тумор: лейомиосарком на устието на вена сафена магна декстра, вена феморалис комуни дек.с и дисталната част на вена илиака екстерна декстра.
Кратко представяне на случая в клиничен план: Болен на 73 години с дълбока венозна тромбоза на устието на вена сафена магна, вена феморалис комунис и дисталната част на вена илиака екстерна декстра. Насочен и проследен на 3-я и 6-я месец, 1-вата и 2-рата година от съдов хирург и ОПЛ. Лекуван със Ксарелто, Детралекс. Придружаващи заболявания: артериална хипертония. Поради уплътнение в ингвиналната гънка и

формация, нарастваща като обем – лимфен възел и болка се озовава след около 1 година в обща хирургия. Проведена биопсия на лимфен възел. Установен е тумор от съдов произход. Насочен към съдов хирург.




Фиг. 1 Резултати от Доплер сонографията

В образователен план: дискусията цели да насочи вниманието на ОПЛ към: първоначалните оплаквания и тяхната интерпретация в светлината на своевременно откриване на дълбока венозна тромбоза; предприетите диагностични и терапевтични дейности на ОПЛ; времето, което е изминало между първоначалното посещение на пациента при ОПЛ, последващото диагностициране на дълбоката венозна тромбоза, проведеното за нея лечение; поява на други симптоми, довели до поставяне на окончателната (хистологична) диагноза; окончателното решение на здравния проблем; близката и далечната прогноза по отношение лечението на пациента; необходимостта от мултидисциплинарен екит; внимателно проследяване на пациента от ОПЛ и периодична консултация със съдов хирург.

Важно е да се осъзнае, че тази патология се манифестира със симптомите на дълбока венозна тромбоза, които обикновено отзвучават напълно след края на 2-я месец. Добре е дасе изостри вниманието на ОПЛ в подобни случаи с чести рецидиви или пролонгирано протичане на дълбоката венозна тромбоза, което се оказва прекурсор на някакъв НЕО процес. Липсата на подобрение в състоянието на долните крайници след проведеното лечение и значителното и прогресивно увеличаване на диаметъра на лимфните възли, както се вижда от проведеното ултразвуково изследване, биха могли да означават туморно заболяване. В подобно случаи изследването на туморни маркери допринася за ранното разпознаване на този вид патология в диференциално диагностичен план. Особено внимание заслужава да се обърне на биопсиите като възможност за диагностика, както и на техниките за изобразяване, за да може туморът да бъде премахнат възможно най-скоро за хистопатологична диагностика.

Като извод може да се отбележи, че влошаващите се симптоми изискват своевременна диагностика и адекватно лечение. Това би могло да се постигне, ако общопрактикуващите лекари мислят в диференциално диагностичен план за алтернативни диагнози при клинично изразена дълбока венозна тромбоза и своевременно насочват своите пациенти към подходяща образна диагностика и консултация със съдов хирург.

**Заключение**: Чрез представения казус авторите показват предимствата на обучението чрез казуси. Това е динамичен и индуктивен, интерактивен метод, чиято стойност нараства в условията обучението през целия живот, както и в светлината на нарастващата роля на електронно обучение. Подобни казуси могат да бъдат използвани както за обучението на ОПЛ, така и на лекари-преподаватели, вкл. и чрез подходящото им трансформиране за нуждите на виртуалното обучение. ОПЛ развиват способността за ясно практическо мислене, внимателно да преценяват фактите и да разпознават скрити хипотези. Бихме искали още да подчертаем, че при обучението с казуси ролята на личността/харизмата на преподавателя като учител и като лекар е много важна в процеса на мотивиране на обучаващите се, стимулира ги към получаване на ново знание, укрепва желанието им за самоусъвършенстване и високи професионални постижения.

**Библиография**


Aluko A, Rana J, Burgin S. Teaching & Learning Tips 9: Case-based teaching with patients Int J Dermatol. 2018 Jul;57(7):858-861. doi: 10.1111/ijd.13781.

Kim S, Phillips WR, Pinsky L, Brock D, Phillips K, Keary J. A conceptual framework for developing **teaching cases**: a review and synthesis of the literature across disciplines. Med Educ. 2006 Sep;40(9):867-76. doi: 10.1111/j.1365-2929.2006.02544.x.

Geha R, Trowbridge RL, Dhaliwal G, Olson APJ. Teaching about diagnostic errors through virtual patient cases: a pilot exploration.Diagnosis (Berl). 2018 Nov 27;5(4):223-227. doi: 10.1515/dx-2018-0023.

Applying the case **method** for **teaching** within the health professions--**teaching** the teachers. Crang-Svalenius E, Stjernquist M.Med Teach. 2005 Sep;27(6):489-92. doi: 10.1080/01421590500136154.

Kim S, Phillips WR, Pinsky L, Brock D, Phillips K, Keary J. A conceptual framework for developing **teaching cases**: a review and synthesis of the literature across disciplines. Med Educ. 2006 Sep;40(9):867-76. doi: 10.1111/j.1365-2929.2006.02544.x.

Tomey AM. Learning with cases. J Contin Educ Nurs. 2003 Jan-Feb;34(1):34-8.

V Sihotský, P Berek, I Kopolovets, M Kubíková, M Frankovičová **[Leiomyoma of External Iliac Vein]** Case Reports, Rozhl Chir Summer 2017;96(5):224-226.

Warot M, Synowiec T, Kuffel B, Szwarckopf P, Micker M, Chęciński P. A **rare** case of a right common iliac **venous** aneurysm imitating a neoplastic **tumour**. BMC Cardiovasc Disord. 2018 Sep 25;18(1):185. doi: 10.1186/s12872-018-0920-3.

Gage MJ, Patel AV, Koenig KL, Newman E. Non-vena cava **venous** leiomyosarcomas: a review of the literature. Ann Surg Oncol. 2012 Oct;19(11):3368-74. doi: 10.1245/s10434-012-2379-2.

Dzsinich C, Gloviczki P, van Heerden JA, Nagorney DM, Pairolero PC, Johnson CM, Hallett JW Jr, Bower TC, Cherry KJ Jr. Primary **venous** leiomyosarcoma: a **rare** but lethal disease. J Vasc Surg. 1992 Apr;15(4):595-603.

Krüger K, Wildberger J, Haage P, Landwehr P. [Diagnostic imaging of venous diseases. Part II: varicose veins, venous anomalies, and primary venous tumors] Radiologe. 2008 Nov;48(11):1075-84; quiz 1085-6. doi: 10.1007/s00117-008-1726-6.

Gil-Sales J, Vicente S, Martínez N, Doblas M, Orgaz A, Flores A, Leal JI, Rodríguez R, Fontcuberta J, Peinado FJ. Leiomyosarcoma of the deep femoral vein. A **rare** cause of **venous** obstruction in lower limbs and an alternative diagnosis to chronic **venous** thrombus. Ann Vasc Surg. 2012 Oct;26(7):1013.e1-4. doi: 10.1016/j.avsg.2012.02.015.

Chan A, Chok K. A vena caval mass: challenging diagnosis with a **rare** complication. Lancet Oncol. 2018 Oct;19(10):e564. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30363-2.

Suffat LP, Mazza L, Farina EC, Cassine D, Merlo M, Limerutt G, Fronda G. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava. Report of two cases and review of the literature. Ann Ital Chir. 2007 Jul-Aug;78(4):303-6.

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

# ВЪРХУ НЯКОИ АКТУАЛНИ АСПЕКТИ НА СЪДОВАТА ПАТОЛОГИЯ-ФОКУС ВЪРХУ ОБЩАТА ПРАКТИКА МЯСТО, РОЛЯ И ЗНАЧЕНИЕ В ЕЖЕДНЕВНАТА ДЕЙНОСТ

**Бурян Киров, Богомила Чешмеджиева**
**УМБАЛ "Св. Георги" Пловдив, Медицински университет-Пловдив**

# ON SOME CURRENT ASPECTS OF VASCULAR PATHOLOGY-FOCUS ON GENERAL PRACTICE

**Buryan Kirov, Bogomila Cheshmedzhieva**
**UMBAL "St. Georgi "Plovdiv Medical University–Plovdiv, Bulgaria**

***SUMMARY:***
*INTRODUCTION: VASCULAR DISEASES ARE ONE OF THE LARGEST GROUP OF DISEASES, WHICH ASK A NUMBER OF MAIN ISSUES OF PRACTICAL SIGNIFICANCE FOR THE COMMON COMMUNITY. Are there any and what part of the activity of general practitioners do they occupy? How dangerous are they for our health and life? How to deal with them?*
*Objective: to raise the awareness of GPs on vascular pathology.*
*Materials and methods: bibliographic teaching and development of a guide on the problems of vascular pathology for the needs of general medical practice.*
*Results: we present part of a study focused on some current aspects of vascular pathology in general practice*
1. **I**chihashi S, Kichikawa K. Role of the latest endovascular technology in the treatment of intermittent claudication. Ther Clin Risk Manage [Internet]. 2014;10(1):467-74. Available from: www.scopus.com
2. Levin LE, Lauren CT Multifocal **vascular** lesions.Semin Cutan Med Surg. 2016 Sep;35(3):153-60. doi: 10.12788/j.sder.2016.054.

**РЕЗЮМЕ:**
**ВЪВЕДЕНИЕ**: СЪДОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ СА ЕДНА ОТ НАЙ- ГОЛЯМАТА ГРУПА ЗАБОЛЯВАНИЯ, КОИТО ПОСТАВЯТ РЕДИЦА ОСНОВНИ ВЪПРОСИ С ПРАКТИЧЕСКО ЗНАЧЕНИЕ ЗА ОБЩАТА МЕДИЦИНСКА ПРАКТИКА. Има ли ги и каква част от дейността на общо практикуващите лекари заемат те? Колко са опасни за здравето и живота ни? Как да се справяме с тях?
**Цел**: да се повиши информираността на ОПЛ върху съдовата патология.
**Материали и методи**: библиографско поучване и разработване на ръководство по проблемите на съдовата патология за нуждите на общата медицинска практика.

**Резултати**: представяме част от разработка насочена към някои актуални аспекти на съдовата патология в общата практика.

ВЪВЕДЕНИЕ: СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ СА ЕДНА ОТ НАЙ- ГОЛЯМАТА ГРУПА ЗАБОЛЯВАНИЯ, КОИТО ПОСТАВЯТ РЕДИЦА ОСНОВНИ ВЪПРОСИ С ПРАКТИЧЕСКО ЗНАЧЕНИЕ ЗА ОБЩАТА МЕДИЦИНСКА ПРАКТИКА. Има ли ги и каква част от дейността на общо практикуващите лекари заемат те? Колко са опасни за здравето и живота ни? Как да се справяме с тях?
Цел: да се повиши информираността на ОПЛ върху съдовата патология.
Материали и методи: библиографско поучване и разработване на ръководство по проблемите на съдовата патология за нуждите на общата медицинска практика.

**ОСНОВНИТЕ ГРУПИ СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ СА**

**Венозни-**варикоза, тромбофлебит, дълбока венозна тромбоза (ДВТ)**,** хронична венозна недостатъчност/ХВН/, посттромбофлебитна болест (ПТФБ/)

**Периферни артериални:** периферна артериална недостатъчност (ПАН или ПАБ)**, ан**евризми**,ст**енози на каротидна артерия, мозъчно-съдова болест (МСБ).

**Лимфни заболявания:** първични и вторични.

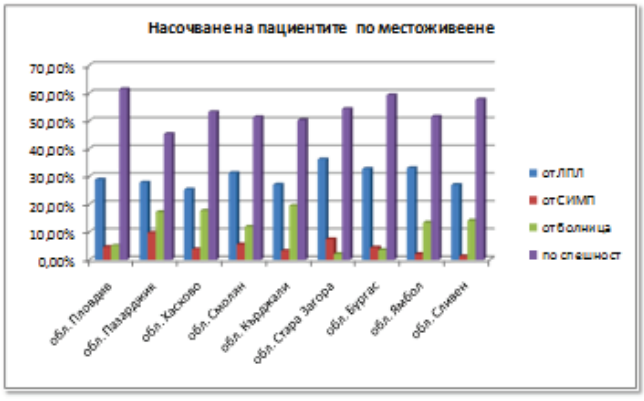
**Съдов травматизъм**

**Вродени съдови заболявания или малформаци**

**ДОСТЪПЪТ ДО ЗДРАВНА ПОМОЩ НА ПАЦИЕНТИ СЪС СЪДОВА ПАТОЛОГИЯ НЕ Е МНОГО РЕГУЛЯРЕН.** В наше проучване от 2005 г - 58% от пациентите се нуждаят от повече от 3 дни за да достигнат до ОПЛ; 52 % от пациентите достигат до съдов хирург месеци след началото на оплакванията им; 52 % от пациентите са насочени от ОПЛ; 18 % се насочват сами.

При 15 % от пациентите нямат формулирана диагноза на синдромно ниво като повод за консултация. А в 67 % от наличните диагнози са без съвпадение. **Ново изследване от 2017 г на същата тематика не посочва значима разлика за съжаление.**

## Достъп до хоспитализация на пациенти със съдова патология



Демографските данни показват, че около 25 % от мъжете и 35 % от жените от кавказки тип страдат от някоя форма на варикоза. В западният свят по някои последни данни това са 1% до 73% при жените и 2% до 56% при мъжете. Оперативното лечение за варици е най-извършваната операция във Великобритания – 75 000 за година, както и в САЩ, а в Дания към 2007 г. годишно са извършвани 15 000 операции. Дълбоката венозна тромбоза или ДВТ, има годишна честота на развитие от 1 на 100 000 от популацията на бялата раса под 40 г. и може да достигне 5-6 случая на 1000 във възрастта над 80 г. Посттромботична венозна болест се развива в 20-50 % до 3-5 година, след първата атака на ДВТ. Други автори дават честоти от над 70 % след петата година. Над 2% от възрастното население може да е носител на хронична рана или язва на крайник, като ПТФБ или ХВН са причина в над 70 % от случаите. Годишно в САЩ се губят 4.6 милиона работни дни при лечение на болни с венозна язва и се изхарчват над 1 милиард долара. По данни на шведско проучване, в страната там са налице над 280 000 пациента с венозна язва към 1998 г.

## Болести на вените, демография - какво значи това за вашата практика

| | | Варикоза | ДВТ годишно | нови ПТФБ за 2-3 години | Вен.язва до 8-10 г |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 25% | 0,20% | 50% | 5,0% |
| Смолян | 105421 | 26355 | 211 | 105 | 10,5 |
| Баните | 3890 | 973 | 8 | 4 | 0,4 |
| Борино | 3087 | 772 | 6 | 3 | 0,3 |
| Девин | 10931 | 2733 | 22 | 11 | 1,1 |
| Доспат | 7932 | 1983 | 16 | 8 | 0,8 |
| Златоград | 10759 | 2690 | 22 | 11 | 1,1 |
| Мадан | 10886 | 2722 | 22 | 11 | 1,1 |
| Неделино | 5780 | 1445 | 12 | 6 | 0,6 |
| Рудозем | 9045 | 2261 | 18 | 9 | 0,9 |
| Смолян | 36475 | 9119 | 73 | 36 | 3,6 |
| Чепеларе | 6636 | 1659 | 13 | 7 | 0,7 |
| | | 52711 | 422 | 211 | 21 |

Официални данни от НСИ, 2018

**КАКВИ СА ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ ДНЕС ПРИ ВАРИКОЗНА БОЛЕСТ** в амбулаторни условия? Лечението е комплексно като се започне от: правилен режим, флеботоници, н*якои комбинирани препарат локално*, еласто-компресивна превръзка, прилагане на склеротерапия и други форми на лечение. *Златен стандарт* е оперативното лечение в специализирано заведение но при определени индикации са популярни и лазера, аблативни методи с ток с високи честоти, склеротерапията.

**НАСОКИ ЗА КОНСУЛТИРАНЕ НА ПАЦИЕНТА С ВАРИКОЗА ОТ ОПЛ:**Всички нови пациенти с варикоза следва да се консултират в планов порядък в център по съдова патология**.** Пациент с кървене от варикозен възел следва да се консултира незабавно**.** Пациент с първична или вторична варикоза със симптоматика, със промени на кожата – пигментация, екзема, оток, значителна промяна на оплакванията напоследък, следва да се консултира със специалист.

Повърхностен тромбофлебит (варикофлебит) с изява на уплътнение, зачервяване и оток с болка, следва да се консултира със специалист. Рана под коляното не зарастваща до 2 седмици следва да се консултира с специалист. *Специализирано звено предполага наличие на съдов хирург или ангиолог и пълноценно доплер изследване.*

**НАСОКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ВАРИКОФЛЕБИТ, ДВТ, ПТФБ.** Пациент с варикофлебит под коляното може да бъде лекуван амбулаторно, при промяна на

оплакванията или покачване над коляното срочна консултация със съдов хирург**.** ДВТ следва да се насочва към център по спешност и след консултация е възможно и домашно лечение с фракционирани хепарини или ПОАК**.** При промяна на тежестта на оплакванията - оток, тежест, болка, кожни промени, нова и незарастваща рана до 2 седмици – планова консултация със съдов хирург.

**НОВИТЕ НЕЩА ВЪВ ВЕНОЗНАТА ПАТОЛОГИЯ.** Затвърдена ролята на неоплазмите при ДВТ, 10-20 % нови през първата година след ДВТ, най честа причина за смърт до 5-тата**.** Вродени фактори на хиперкоагулация – причина за 8-15 % от ДВТ, рецидивите и ТЕБ**.** ***Основен проблем при кои пациенти да се изследват маркерите?*** Нови Перорални Антикоагуланти – нови терапевтични възможности**.** ***Основен проблем колко дълго да се ползват след ДВТ от 3 месеца ,1 година или доживотно.***

**ПЕРИФЕРНА АРТЕРИАЛНА БОЛЕСТ**

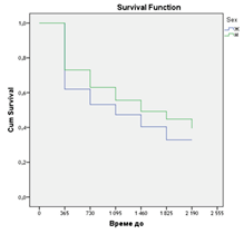
**ПАБ и обща тежест на заболяването**

Пациентите с ПАБ са с доказано по-голяма смъртност спрямо общатапопулация на човека за съответните декади на възраст и пол. Болните с ПАБ имат 60% по-висок риск за развитие на миокарден инфаркт, 2-6 пъти по-висок риск за сърдечно съдова смърт и 40% по-голям риск от исхемичен инсулт, спрямо популацията без ПАБ.

**Демография**

Периферната артериална болест е хетерогенна група по отношение на функционалната тежест на заболяването и съпътстващите рискове. **Безсимптомна форма, при която** морфологична патология би могла да се изяви чрез анкиал-брахиален индекс (ABI) или ангиография. Около 15-20 % от популацията над 50 г е в тази категория, а 15 % от тези пациенти ще развият клаудикацио в хода на живота си – около 1000 на 500 000 годишно. **Клаудикацио** на различно разстояние-леки до средни по тежест оплаквания, които най-вероятно ще бъдат лекувани консервативно и амбулаторно. Около 50 % от тези пациенти ще си останат доживотно в тази група, като 8% ще достигнат до ампутация, а при около 20 % ще се наложи една или повече. **Критична исхемия на крайник,** оплаквания в покой, рани, язва или гангрена. Тези пациенти изискват спешно до срочно хоспитализиране и са предмет на ендоваскуларно или оперативно лечение или ампутация. У нас смъртността при подобни пациенти е 59% на петата година .

Наши данни за преживяването на 1355 болни с ПАБ за 5 години след първо оперативно лечение




Показано е комулативното преживяване по фактор пол, жените са оцелели в 32 %, а мъжете в 45% от случаите в края на петата година, Wilcoxon (Gehan) Statistic, p < 0,0001

**Фактори влияещи на късните резултати при пациенти с ПАБ**

Основно това е резултата от дейността на съдовия хирург в лицето на хибридно, оперативно, ендовазално, консервативно лечение. Както и на обединените последователни

действия на социален работник, ендокринолог, хомеостазиолог, кардиолог, рехабилитатор, невролог, личен лекар.

**ОСНОВНИ ПРЕПОРЪКИ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТ С ПАБ**

Пациенти с ПАБ и с критична исхемия (подостро влошаване, нова рана, болки в покой и на няколко крачки) подлежат на насочване към съдов хирург в срочен порядък (до 15 дена от началото на влошаването). Пациенти с остра исхемия (внезапно започнала болка, загуба на функция, липса на пулс) подлежат на насочване към съдов хирург в спешен порядък. Пациенти след оперативно или ендоваскуларно лечение подлежат на контрол от съдов хирург на 30, 90 дена на 6 месеца и на 12 месеца доживотно или до възникване на ново събитие (тромбоза, кървене, инфекция, влошаване, аневризма). Назначената след лечение антикоагулантна терапия следва да се променя след консултация със съдов хирург. Пациенти с известна ПАБ следва да се консултират поне веднъж на 12-24 месеца.

**Заключение**: необходим е целенасочен системен мултидисциплинарен подход към тези пациенти от откриването и насочването им към съдов специалист, диагностиката, осигуряването на адекватно лечение и тясно проследяване след това. Този подход трябва да съчетава работата на личен лекар, кардиолог**,** съдов хирург или ангиолог, ендокринолог, социален работник и рехабилитатор.

**Литература:**


1. By-pass surgery or percutaneous transluminal angioplasty to treat critical lower limb ischemia due to infrainguinal arterial occlusive disease ? / Ah. Chong [et al.] //Med.J.-2009.-Vol. 15 , N 10 . –P. 249 – 254.
2. De Backer I.G., Kornitzer M., Sobolski J., Denolin H. Intermittent claudication: epidemiology and natural history. Acta Cardiol. 1979; 34: 115.
3. Hans S., DeSantis D., Siddiqui R., Khoury M. Results of endovascular therapy and aortobifemoral grafting for Transatlantic Inter-Society type C and D aortoiliac occlusive disease. *Surgery.* 2008; 144(4): 583-590.
4. Hiatt W.R., Hoag S., Hamman R.F. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation.* 1995; 91(5): 1472-1479.
5. Hybrid surgical and endovascular therapy in multifocal peripheral TASC D lesions : up to thee-year follow- up / T. Nishibe [et al.]// Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 50, N 2. – P. 493 – 499
6. Hybrid therapy in patients with complex peripheral multifocal steno – obstructive vascular disease: two – year results / Ar. Cotroneo [et al.] // Cardiovasc.Intervent.Radiol. – 2007. – Vol. 30, N7. – P. 355 – 361.
7. **I**chihashi S, Kichikawa K. Role of the latest endovascular technology in the treatment of intermittent claudication. Ther Clin Risk Manage [Internet]. 2014;10(1):467-74. Available from: www.scopus.com
8. Joh J. et al. Simultaneous hybrid revascularization for symptomatic lower extremity arterial occlusive disease // Experimental and therapeutic medicine. – 2014. – P. 804-810.
9. Levy P.J. Epidemiology and pathology of peripheral arterial disease. Clin Cornerstone. 2002; 4(5): 1-15.
10. McDermott M.M. The ankle brachial index is associated with leg function and physicial activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med.* 2002; 136: 873-83.
11. Mireille A. Moise, Javier A. et al. Endovascular Management of Chronic Infrarenal Aortic Occlusion. *JEndovasc Ther.* 2009; 16(1): 84-92.
12. Schanzer A., Conte M.S. Critical limb ischemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.2010;* 12(3): 214-229.
13. Zhou M, Huang D, Liu C, Liu Z, Zhang M, Qiao T, Liu C-. Comparison of hybrid procedure and open surgical revascularization for multilevel infrainguinal arterial occlusive disease. Clin Interventions Aging [Internet]. 2014;9:1595-603. Available from: www.scopus.com

14. Zhang L., Xing T. et al. Preliminary application of hybrid operation in the treatment of carotid artery stenosis in patients with complex ischemic cerebrovascular diseases // Int J Clin Exp Pathol. – 2014. – Vol. 7(8). – P. 5355–5362.
15. Daniel Jones, Laurie Dunn, Ian Watt and Una Macleod Safety netting for primary care: evidence from a literature review British Journal of General Practice 2019; 69 (678): e70 - e79. **DOI:**https://doi.org/10.3399/bjgp18X700193
16. Burns A J Navarro J A Cooner R D Classification of vascular anomalies and the comprehensive treatment of hemangiomas Plast Reconstr Surg 2009124(1, Suppl)69e–81e.
17. Levin LE, Lauren CT. Multifocal **vascular** lesions.
18. Semin Cutan Med Surg. 2016 Sep;35(3):153-60. doi: 10.12788/j.sder.2016.054.

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

# ДОБРОКАЧЕСТВЕНА ПРОСТАТНА ХИПЕРПЛАЗИЯ В ЖИВОТА НА МЪЖЕТЕ. РОЛЯ НА ОПЛ.

**Димитър Калинов, Тодор Горанов, Жан Читалов, Иван Дечев, Любима Деспотова- Толева**
**Катедра Урология и Обща Медицина, Медицински Университет Пловдив**

# BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA IN MEN'S LIFE. ROLE OF GP.

**Dimitar Kalinov, Todor Goranov, Zhan Chitalov, Ivan Dechev, Lyubima Despotova- Toleva**
**Department of Urology and General Medicine, Medical University of Plovdiv**

**Abstract: BPH is a histological diagnosis and prostate enlargement is one of the most commonly diagnosed clinical conditions in urology (Apolihin,2012). Many studies show that the initial treatment of BPH may vary between the urologist and the general practitioner. A study by Wei [17,19] and colleagues showed that the percentage of men undergoing active treatment was significantly higher than those observed by a urologist, regardless of the severity of the disease. According to studies, GPs play an important role in the process of early detection, diagnosis and treatment of BPH. For optimal management of the patient's health problems related to BPH, close cooperation between the GP and the urologist is necessary, and in our opinion this type of care can and should be provided by the general practitioner.**

**Резюме: ДПХ е хистологична диагноза и уголемяването на простатата е едно от най-често диагностицираните клинични състояние в урологията (Apolihin, 2012). Голяма част от проучванията показват, че първоначалното лечение на ДПХ може да варира между уролога и общопроктикуващия лекар от първична медицинска помощ. Изследване на Wei [17,19] и колеги показа, че процентът на мъжете, които се подлагат на активно лечение е значително по-голям за тези, наблюдавани от уролог, независимо от тежестта на заболяването Според проучванията ОПЛ играе важна роля в процеса на ранното откриване, диагностициране и лечение на ДПХ. За оптимално управление на здравните проблеми на пациента, свързани с ДПХ е необходимо тясно сътрудничество между ОПЛ и уролог, а според нас този вид грижи могат и трябва да бъдат осигурени от общопрактикуващия лекар.**

**Въведение**

ДПХ е много често срещано заболяване сред мъжете в зряла и напреднала възраст. По правило вероятността от развитие на заболяването се увеличава с възрастта. Тази зависимост се дължи на възрастови промени в хормоналния фон.

Делът на доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) представлява повече от 40,0% от всички заболявания на мъже над 50 години, което поставя болестта в редица

приоритетни здравни и социални проблеми. Освен това, според демографските проучвания на СЗО, световното население застарява и съответно се прогнозира увеличаване на честотата на тази патология. ДПХ значително намалява качеството на живот на мъжете, което е свързано с различни нарушения на уринирането, обща астения на организма, с промяна в психоемоционалния статус и еректилни дисфункции (Knutov 2019,Laspina 2008). Въпреки някои различия в статистиката, виждаме колко широко е това заболяване и какъв ефект оказва върху качеството на живот на пациентите. Това е така и поради факта, че симптомите на долните пикочни пътища и сексуалната дисфункция причинени от ДПХ влияят на психоемоционалното състояние на пациента.

Очевидно е, че за навременната диагноза и разработването на ефективни мерки за профилактика и рехабилитация на ДПХ е необходимо от една страна задълбочено проучване на рисковите фактори за развитието на това заболяване, а от друга страна трябва да стане ясна важната роля на ОПЛ в провеждане на скрининг на над 50 годишните пациенти за ранно диагностициране на ДПХ, респективно да се аргументира необходимостта от тяхното постоянно надграждащо обучение по този проблем. Настоящата публикация представя част от започнало проучване „**Доброкачествена простатна хиперплазия: оценка, лечение и проследяване в общата практика**“, дисертационен труд за придобиване на научна и образователна степен „доктор“.

**Цел:** Да се аргументира ключовата роля на ОПЛ за ранно откриване на ДПХ и управление на този здравен проблем.

**Методи:** Библиографско проучване - провеждане на систематично търсене на научна литература от доказани изчерпателни и точни научни медицински бази данни за различните аспекти (медицински, социални и др.) на развитието на доброкачествена хиперплазия на простатата и нейното въздействие върху качеството на живот на пациентите и ролята на ОПЛ за ранното диагностициране и управление на заболяването.

**Задачи:**

1. Да се селектират и анализират научни публикации, касаещи проучвания върху:

- Подобрена информираност на ОПЛ за спецификата на доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) и повишаване на уменията на общопрактикуващите лекари за разговор с пациенти на тази деликатна тема;
- Анализ на разпространение на доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ);
- Роля на ОПЛ при ранно откриване и диагностициране на ДПХ;
- Анализ на качеството на живот при пациенти с ДПХ.

2. Систематизиране и анализиране на причините за ненавременното откриване на заболяването.

**Стратегия за търсене**: Търсенето на научни публикации беше извършено в доказани изчерпателни и точни научни медицински бази данни, (Medline, Web of Science, PubMed, CochraneLibrary), в електронни научни библиотеки (електронна библиотека Amedeo, CyberLeninka, уебсайтове на периодични медицински издания) и електронни дисертационни библиотеки (dissercat.com, medical-diss.com и др.).

Открити са общо 900 литературни източници. След автоматично търсене и изключване на дублиращи се публикации извършихме ръчно пресяване на публикации, което ни позволи да идентифицираме 30 литературни източника, включени в този преглед.

**Резултати и обсъждане:** В момента все повече и повече внимание в литературата, особено в чуждестранната, се обръща на проблемите с ДПХ, рисковите фактори за неговото развитие, влиянието на тези фактори върху качеството на живот при мъжете, както и ролята на ОПЛ за ранното диагностициране на заболяването. Това не е изненадващо, тъй като според многобройни епидемиологични проучвания ДПХ е едно от най-честите заболявания на мъжете и според различни автори възлиза средно на 30- 40% при пациенти над 50 годишна възраст.

Диагнозата и лечението на ДПХ е не само сериозен медицински, но и голям социален проблем. (Knutov 2019). При 95% от мъжете на възраст от 55 до 74 години обемът на простатната жлеза надвишава 20 $см^3$, увеличавайки се с възрастта. И така, при половината мъже, по-стари от 55 години, обемът на жлезата става повече от 30 $см^3$, при всеки 4-ти - 40 $см^3$, а при всеки 8-ми - 50 $см^3$. Увеличението на обема на простатната жлеза с възрастта е 2% годишно, в резултат на това след 35 години желязото се удвоява. Например, проведените в Канада епидемиологични проучвания показват постепенно увеличаване на честотата на ДПХ от 11,3% на възраст 40–49 години до 81,4% на възраст 80 години. До 30% от мъжете на 40-годишна възраст, оцелели до 80 години, се подлагат на хирургично лечение на ДПХ (Nickel 2006).

Необходимо е да се подчертае, че тези цифри са относителни. По-важното в заключението на голяма част от изследователите на този проблем (включително чуждестранни) е, че няма навременна диагноза на това заболяване - по различни причини и не е достатъчно откриването на заболяването на първично медицинско ниво, тъй като основният поток от пациенти преминава през общопрактикуващи лекари (Nickel 2007, Naslund 2006).

Ясно е, че провеждането на скрининг в общата практика гарантира откриване на ДПХ в ранен стадий и повишава ефективността от приложеното лечение. На този етап забавянето на диагнозата може да бъде причинено поради фактори както от страна на пациентите, така и от страна на лекаря. Мястото на първичната помощ и нейното отношение с хората я поставя в по-добра позиция в сравнение с останалите части на системата за медицинска помощ, защото тя се достига по-бързо и по-лесно се използва от хората и задоволява достатъчно пълноценно техните основни здравни потребности. ( Ivanov 2012)

Таблица 1. Причини за забавяне на диагнозата (Dechev, 2018)

| От страна на пациента | От страна на лекаря |
|---|---|
| ▪ Пренебрегване на оплакванията;<br>▪ Ниска здравна култура;<br>▪ Неудобство от преглед;<br>▪ Страх от диагноза рак;<br>▪ Самолечение. | ▪ Подценяване на оплакванията;<br>▪ Погрешна първоначална диагноза и назначаване на лечение без необходимите изследвания дори негативна за ПК биопсия. |

Друг момент в увеличаването на честотата на ДПХ са неактивните превантивни мерки, недостатъчната оценка на рисковите фактори за появата на тази патология и тяхното влияние не само върху развитието на болестта, но и върху прогнозата като цяло. Следователно е необходимо да се разработят ефективни мерки за профилактика и рехабилитация на пациенти с хиперплазия на простатата( Kamaev, 2011; Sorokin, 2019; Trifonova 2013).

Голяма част от проучванията показват, че първоначалното лечение на ДПХ може да варира между уролога и общопроктикуващия лекар от първична медицинска помощ. Изследване на Wei и колеги показа, че процентът на мъжете, които се подлагат на активно лечение е значително по-голям за тези, наблюдавани от уролог, независимо от тежестта на заболяването [18-24]. Същото изследване доказва, че уролозите и ОПЛ се различават в избора си на терапия. Уролозите предписват инхибитори на 5-алфа-редуктазата (5-ARI), комбинирана терапия с алфа-блокер и 5-ARI и антихолинергична терапия значително по-често от общопрактикуващите лекари. ОПЛ от друга страна предписват неселективни алфа-блокери по-често от уролозите. Няма обяснение, защо тези различия съществуват, но е възможно лекарите от първична помощ да разглеждат ДПХ най-вече като проблем на качеството на живот (QOL) и по-малко да се занимават с прогресиращия характер на заболяването (Alcaraz, 2016; Guidelines, 2013; Laspina, 2008) . Може да се дължи и на факта,

че пациентите със сходни симптоми, които са по-притесне0ни, се насочват директно към специалист по урология. Изследванията показват, че трябва да се възприеме „споделена грижа" от ОПЛ и специалистът по урология за диагностициране и лечение на ДПХ. ( Chapple,2008; Laspina, 2008). Смята се, че ОПЛ са по-подходящи за идентифициране на мъже с ДПХ и тези, изложени на риск от прогресия на заболяването поради по-честите контакти между ОПЛ и пацента, доверителното отношение на пациентите. От тази гледна точка ОПЛ трябва да консултират и обмислят лечението за тези мъже с леки до умерени симптоми без данни за рак на простатата. а разлика от тях, мъжете с по-тежки симптоми, изискващи специално или спешно лечение (като операция), трябва да бъдат наблюдавани от уролог. (Naslund, 2006; Miner, 2009)

Това доказва, че е необходимо надграждащо обучение на общопрактикуващите лекари за първична помощ по отношение на промените в управлението на ДПХ и прогресията. Тази част от проучването не само аргументира ключовата роля на ОПЛ за ранно откриване на ДПХ и управление на този здравен проблем, но и допринася за повишаване на осведомеността на ОПЛ върху методите за ранно открриване, точно диагностицирането и лечението на ДПХ в в условията на обща практика, така че:

- да улесни достъпа до необходимата грижа;
- да се постигне подобряване на дългосрочните резултати от управлението на заболяването и спиране на прогресията на ДПХ;
- да се избягне хирургична намеса в случаите, когато управлението на този здравен проблем от ОПЛ е достатъчно. (Girman, 1999; Robert 2010; Levy, 2007)

Общопрактикуващият лекар може да установи кои пациенти са в риск за прогресия на ДПХ като наблюдава клиничните маркери за ДПХ (Nikolaev, 2019).

При наличие на медицински показания за оказване медицинска помощ, която не изисква предоставянето й в стационарни условия, общопрактикуващият лекар или хирургът насочва пациента към урологичен кабинет на лечебно заведение за осигуряване на първична специализирана здравна помощ( Kamaev, 2011, Trifonova 2013).

Както вече беше споменато един от проблемите при подпомагане на пациенти с ДПХ на амбулаторният стадий е ненавременното лечение на пациенти в лечебно заведение. Причините за това могат да бъдат незначителни, но влиянието на урологичните оплаквания върху цялостното здраве и съхранение работоспособност в началните етапи на заболяването, нежелание да се знае за присъствието заболявания, както и мнението на населението за неефективността на диагнозата и амбулаторно лечение ( Sorokin, 2019) . В резултат на това болните попадат в лечебно заведение в по-късните стадии на заболяването, с развитието на усложнения, често при спешни случаи, което води до по-дълъг период на лечение и рехабилитация. В тази връзка идентификацията на признаци на ДПХ от общопрактикуващия лекар е много важна. Ранното откриване на ДПХ трябва да се случва по време на превантивни прегледи на населението (Apolihin, 2012, Kamaev 2011) , а това е възможно само, ако общопрактикуващия лекар е достатъчно добре подготвен и обучен да задава въпроси, предразполага пациентите си и назначава необходимите изследвания за откриване на заболяването в начален стадий.

**Изводи:** Публикациите в научната литература, посветени на проблемите на ДПХ са твърде много, предвид социалната значимост на заболяването и прогресивното увеличаване на заболеваемостта. Ясно е, че проявите на ДПХ под формата на симптоми на нарушения на пикочните пътища и еректилни дисфункции значително намаляват качеството на живот на пациентите. Научната литература акцентира и вурху ключовата роля на ОПЛ за ранното откриване и управление на ДПХ. Това дава възможност да се приложат препоръки за навременна предварителна диагноза на първично медицинско ниво. Хронологията на указанията на EAU говори за постоянен интерес към ДПХ и пациент-ориентиран подход. Целите на представените консенсуси са: първоначална оценка на пациента, определяне на пациенти, „изложени на риск" от прогресия, оптимизиране на подходите за медикаментозно лечение и ролята на минимално инвазивните и инвазивните техники (базирани на

доказателства насоки) (Guidelines LUTS 2013) . Необходимо е, като се вземат предвид най-ценните доказателства от литературни източници, да се разработят мерки за навременна диагноза, профилактика и цялостна рехабилитация на пациенти с ДПХ.

Според проучванията общопрактикуващият лекар играе важна роля в процеса на ранното откриване, диагностициране и лечение на ДПХ. За оптимално управление на здравните проблеми на пациента, свързани с ДПХ е необходимо тясно сътрудничество между ОПЛ и уролог. ОПЛ е първият лекар, към когото се обръщат за помощ повечето пациенти, но, за съжаление, в много от случаите това се случва, когато симптомите на заболяването са силно проявени и в голяма част от тях възможностите за медикаментозно лечение са изчерпани. Затова е необходимо общопрактикуващият лекар активно да стимулира и провежда скрининг на мъжете над 50 години. Използвайки различни модели и подходи в консултацията, особено доверието, общопрактикуващите лекари са в най-добра позиция да съветват мъжете, които знаят, че имат заболяването в рода си, да направят първия си преглед още щом прехвърлят 40 г. и, както вече бе казано, активно да провеждат скрининг на мъжете над 50-годишна възраст с цел ранно откриване на ДПХ, както и евентуален карцином на простатата. (Aubry,2013). По този начин първият и най-важен етап от медицинската помощ за пациенти с ДПХ се осъществява в условията на първичната здравна помощ чрез общопрактикуващия лекар.

Ако определим това като първи етап в диагностицирането на заболяването, задачата на ОПЛ е да изследват пациентите си от мъжки пол на възраст над 50 години с цел формиране на рискова група (лица с нарушено уриниране) за последващо насочване към второ ниво - специалист по урология. Решението за включването в целевата група мъже над 50 години е взето въз основа на обстоятелства, че именно от тази възраст се наблюдава рязко увеличение както на клиничните, така и на морфологичните признаци на ДПХ .

Първична медицинска помощ за пациенти с доброкачествената простатна хиперплазия е необходимо да осигурява мерки за превенция, диагностика, лечение и формиране здравословен начин на живот при пациенти с този тип патология. Този вид грижи могат и трябва да бъдат осигурени от общопрактикуващия лекар.

В заключение ще подчертая още веднъж, че пациентите проявяват най-голямо доверие към ОПЛ и при провеждането на един по-задълбочен разговор, общопрактикуващия лекар от една страна може да установи навреме съществуващ проблем с простатата на пациента. ОПЛ е този, на който се налага да обясни на пациента причината за изчакването при признаци на ДПХ и наблюдението от гледна точка на консултацията в общата практика.

**Библиография:**


1. Apolikhin O.I., Sevryukov F.A., Kalininskaya A.A. Hyperplasia of the prostate: medical and social aspects, modern technologies of surgical treatment. Monograph. M: Academy of Natural Sciences; 2012; 164 s.
2. Dechev. I, P. Antonov, D. Kalinov, Presentation material on the topic: Role of PSA in the early detection of prostate cancer and the progression of BPH, Department of Urology and General Medicine, MF MU Plovdiv, 2018.
3. Ivanov, G., Dimitrova, D., Introduction to general medicine and general medical practice, Sofia, 2012; p.22.
4. Knutov A.V., Volodin M.A. Case from practice: simultaneous surgical treatment of bladder leiomyoma and benign prostatic hyperplasia // International Journal of Medicine and Psychology. 2019.Vol. 2.No. 3.P. 100 - 105.
5. Nikolaev M.A. Differentiated use of surgical methods in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia // International Journal of Medicine and Psychology. 2019.Vol. 2.No. 3.P. 89 - 94.
6. Sevryukov F.A., Kamaev I.A., Grib M.N., Perevezentsev E.A. The main aspects of providing highly qualified urological medical care for patients with benign prostatic hyperplasia. Pavlova. -2011. -Vol. 19. -No. 1. -FROM. 109-113.

7. Sorokin D.A., Semenichev D.V., Volodin M.A. Hyaluronic acid in the prevention of dysuric and obstructive complications of endoscopic surgery for benign prostatic hyperplasia // International Journal of Medicine and Psychology. 2019.Vol. 2.No. 3.P. 129 - 135.
8. Trifonova N.Yu., Korolev S.V. Medical-organizational approaches to the provision of medical care to patients with urological pathology // Electronic scientific journal "Social aspects of population health". 2013. No. 4. S. 1 - 7.
9. Alcaraz,A., Rodríguez,JC.Urzaiz,M., López,R., Cerdá,J., Rubio,F., Rojo,DJ. Bermúdez, FJ. Olmo,J. González,V. and José Manasanch,Quality of life in patients with lower urinary tract symptoms associated with BPH: change over time in real-life practice according to treatment—the QUALIPROST study, 2016; 48: 645–656
10. Aubry W. et al. Epigenetic Assay Can Help Avoid Unnecessary Repeated Biopsies and Reduce Healthcare Spending // American Health and Drug Benefits. 2013. Vol. 6 (1). P. 15–24.
11. Batista-Miranda, JE, MD Diez, PA Bertrán, H Villavicencio, Quality-of-life assessment in patients with benign prostatic hyperplasia: effects of various interventions, 2001;19(11):1079-90.
12. Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, et al. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. Eur Urol 2008; 54 (3): 563-569.
13. Davidson. JH , Darryl S Chutka, Benign Prostatic Hyperplasia: Treat or Wait?2008.
14. Girman CJ, Jacobsen SJ, Rhodes T, Guess HA, Roberts RO, Lieber MM: Association of health–related quality of life and benign prostatic enlargement. Eur Urol 1999.
15. Gittens PR, Lallas CD, Pe ML, et al. Uropharmacology for the primary care physician. Can J Urol. 2008;15(Suppl 1):78–91
16. Guidelines on management of Male LUTS, incl. benign prostatic obstruction, 2013.
17. Nickel JC. The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. Curr Opin Urol. 2006;16:5–10.
18. Naslund MJ, Costa FJ, Miner MM. Managing enlarged prostate in primary care. Int J Clin Pract. 2006;60:1609–15.
19. Miner M.Primary care physician vs urologist: How does their medical management of LUTS due to BPH differ? Weill Medical College of Cornell University Reports on Men's Urologic Health 2[1] http:/ /www. cornellurology. com/publications/ mens_ urologic _ health _2_1.pdf 2009 Jul;10(4):254-60.
20. Robert G, Descazeaud A, Azzouzi R, Saussine C, Haillot O, Dumonceau O et al (2010) Impact of lower urinary tract symptoms on discomfort in men aged between 50 and 80 years. Urol Int 84(4):424–429
20. Wei JT, Nuckolls J, Miner M. Differences in medical management of LUTS/BPH between PCPs and urologists. Abstract 7, American Urological Association 2006 Conference; May 20–25, 2006; Atlanta, GA.
21. Wei JT, Miner MM, Steers WD, Rosen RC, Seftel AD, Pasta DJ, Carman WJ, Roehrborn CG; Benign prostatic hyperplasia evaluation and management by urologists and primary care physicians: practice patterns from the observational BPH registry, BPH Registry Steering Committee. 2011 септември; 186 (3): 971-6.
22. Willetts KE, Clements MS, Champion S, Ehsman S, Eden JA. *Serenoa repens* extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. BJU Int. 2003;
23. Kirby RS, Chisholm G, Chapple C, et al. Shared care between general practitioners and urologists in the management of benign prostatic hyperplasia: a survey of attitudes among clinicians. J R Soc Med. 1995;88:284P–288P.
24. Edwards JL. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. Am Fam Physician. 2008;77:1403–10.
25. Levy A, Samraj GP. Benign prostatic hyperplasia: when to ‘watch and wait,’ when and how to treat. Cleve Clin J Med. 2007;74(Suppl 3):S15–20.

26. Welch G, Weinger K, Barry MJ. Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity: results from the Health Professionals Follow-up Study. Urology. 2002;59:245–250.
27. LaSpina M, Haas GP. Update on the diagnosis and management of prostate cancer. Can J Urol. 2008;15(Suppl 1):3–13.
28. Logiea. JohnW Gary M.Clifforda RichardD.T.Farmera BiancaP.W. Meesen, Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction – Triumph: The Role of General Practice Database, 2001.
29. Lukacsa . B., J.C. Grangeb D. Cometc C. McCarthyb, History of 7,093 Patients with Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia Treated with Alfuzosin in General Practice up to 3 Years, 2000.
30. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2009.

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

# ЕФЕКТ ОТ ВАРИКОЦЕЛЕКТОМИЯ ВЪРХУ СПЕРМАЛНА КОНЦЕНТРАЦИЯ В ЗАВИСИМОСТ ОТ РАЗЛИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ ИНФЕРТИЛНИ МЪЖЕ

**Стоил Томов[1*], Пепа Атанасова[2], Иван Дечев[1]**

**Катедра по Урология и обща медицина[1], Катедра по Анатомия, хистология и ембриология[2]**

# EFFECT OF VARICOCELECTOMY ON SPERM CONCENTRATION, DEPENDING ON VARIOUS FACTORS IN INFERTILE MEN

**Stoil Tomov[1*], Pepa Atanassova[2], Ivan Dechev[1],**

**Department of Urology and General Medicine[1], Department of Anatomy, Histology and Embryology [2] , Medical University - Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract: Varicocele is the most common disease in the general male population. The surgical intervention (varicocelectomy) is the most common treatment approach. The purpose of this study is to determine the effect of varicocelectomy on the values of sperm concentration depending on age, diagnosis, harmful working environment and smoking.**

**Patients (n = 48) were examined at the Urology Clinic at the University Hospital "St. George" in Plovdiv, Bulgaria with proven varicocele - gr. II and III with established diagnoses - oligoastenozoospermia (OA), asthenoteratozoospermia (AT) and oligoastenoteratozoospermia (OAT). Patients signed an informed consent. The men were separated in four groups according to their age, diagnosis, harmful working environment, and smoking. With the help of a spermogram, the values of the sperm concentration were monitored before and three months after varicocelectomy. The results were processed statistically - descriptive statistics, t -test for statistically significant differences before and after surgery (at $p<0.05$), total percentage change after surgery. Values of sperm concentration showed improvement after varicocelectomy, with total percentage change of 26.93% ($p < 0.001$). By patient groups in age better results were observed for ages between 22-26 year and 27- 31. The established positive effect in diagnoses OA, AT and OAT showed no trend of percentage change, while for smokers we observed a decline in the rate of change as the number of cigarettes per day increases. Overall, the surgical intervention has a lesser effect on patients working sitting, drivers, foundrymen and others, as well as patients working under the influence of dust, paints, varnishes, etc. compared to those working in a non-harmful environment. Three months after varicocelectomy, sperm concentration levels improved. Professional working environment and smoking can weaken and reduce the effect of treatment.**

**Key words: varicocele, varicocelectomy, sperm concentration, various factors (age, diagnosis, harmful working environment, and smoking)**

**Въведение**

Параметрите на семенната течност могат да се влошат при различни обстоятелства. Варикоцеле е най-честата от всички причини за нарушаване на мъжката фертилност. Това е съдова аномалия на венозната дренажна система на тестисите при човека. Хирургията се счита за основно лечение на клинично варикоцеле. Премахването на патологията на вената може потенциално да повлияе на функцията на клетките на Лейдиг, а това върху производството на тестостерон. Показано е, че варикоцелектомията, особено чрез микрохирургия, възстановява обема на тестисите и параметрите на спермата, както и намалява степента на фрагментация на ДНК (Azadi L et al., 2011). Установява се, че въпреки лечението на варикоцеле при 30 % от случаите не се стига до бременност. В допълнение, важен момент в лечението на варикоцеле и ефекта от варикоцелектомия са и въздействието на специфични екзогенни фактори, като вредна професионална работна среда, вредни навици като тютюнопушене и приемането на медикаменти др. По време на професионалната работа често се отделят токсични вещества, които повлияват на репродуктивните процеси. Те могат да се разделят в няколко групи, като към тях се отнасят тежките метали, селскостопанските и промишлени химикали, производните на петролните продукти, вещества в различни агрегатни състояния, отделени от леката и тежка промишленост, сред които бои, лакове, ацетони, киселини, алкохоли, серни и азотни съединения, пестициди и други (Hauser and Sokol, 2008). Не са напълно изяснени и все още е дискутабилен въпроса за връзката на такива допълнителни фактори върху ефекта от лечението на варикоцеле чрез варикоцелектомия. Целта в настоящото изследване е да се установи влиянието на варикоцелектомия върху спермална концентрация в зависимост от различни фактори при инфертилни мъже.

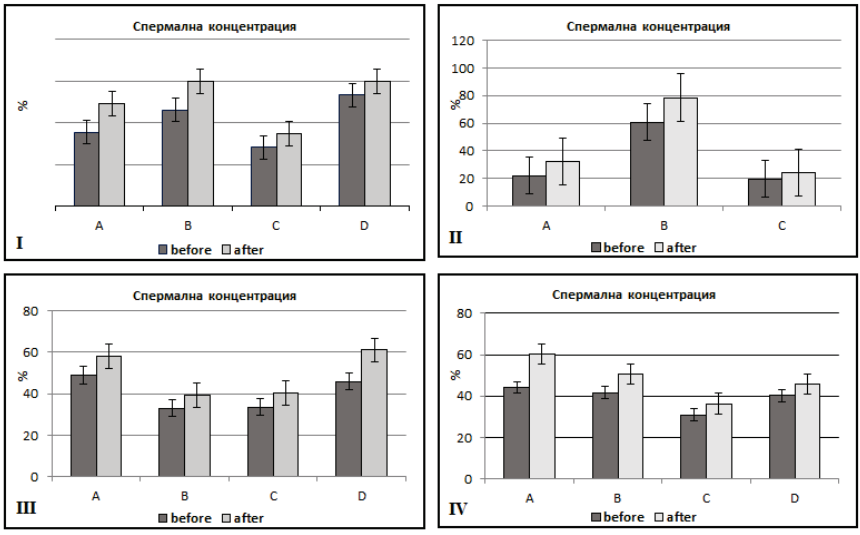
**Материал и методи**

Включените в изследването мъже (n = 48) са на възраст между 22 - 39 г. (30.27±4.45). Те са диагностицирани с варикоцеле - гр. II и III и с поне две отклонения в показателите от проведения спермален анализ с помощта на CASA (Computer aassisted sperm analyser, Microoptic) и със следните диагнози: олигоастенозооспермия (ОА), астенотератозооспермия (АТ) и олигоастенотератозооспермия (ОАТ). Пациентите са подписали информирано съгласие и попълнили анкетна карта. Мъжете са били пациенти на клиника по урология в УМБАЛ „Св. Георги", УСБАЛАГ" Селена" и други Урологични клиники в Пловдив. Варикоцелектомията е извършена по метода на Иванишевич. С помощта на спермален анализ стойностите на спермалната концентрация на спермата са проследени преди и три месеца след варикоцелектомия. Статистическите анализи са извършени със статистически пакет за дескриптивна статистика (STATISTICA version 7.0 for Windows, StatSoft, 2004). Резултатите са изразени като средна стойност. Достоверни различия преди и след варикоцелектомия са установени с Student's t-test, като $p<0.05$ се счита за статистически значима разлика. Намерена е общата процентната промяна след хирургичната интервенция.

**Резултати**

От проведените спермални анализи преди и три месеца след варикоцелектомия стойностите на спермалната концентрация показват подобрение, като установената обща процентна промяна е 26,93% ($p<0,001$). За да установим ефекта от хирургичната интервенция спрямо други фактори разделихме пациентите на групи в зависимост от възраст, диагноза професионална вредна среда и по вреден навик – тютюнопушене, като проследихме динамиката в спермалната концентрация. При групите пациенти по възраст по-добри резултати се установиха при пациентите между 22-26 г. и 27-31 г. с обща процентна промяна съответно от 38.93% и 29.43% (при $p<0.05$), само при 37-39 г. нямаше достоверни различия (Фигура 1). Установеният положителен ефект на спермалната концентрация при пациентите с диагнози ОА, АТ и ОАТ показва по-добър ефект от лечението при тези с диагноза ОА, като общата процента промяна след варикоцелектомия е 44. 32% (при $p<0.001$). Останалите две диагнози показват сходна обща процентна промяна, съответно 29.42% и 25.93%. Най-нисък ефект от лечението се установи при пациентите с

ОАТ. Ефектът от лечението при непушачите е по-добър от този при пушачите. В допълнение при пушачите забелязваме тенденция към намаляване на ефекта от лечението с увеличаване количество на изпушените на ден цигари. Общата процентна промяна при пушене на 10 цигари на ден е 21.61%, 20 цигари на ден – 17.78%, и 30-40 цигари на ден – 13.7% (Фигура 1). Като цяло хирургическата интервенция има по-малък ефект при пациентите, които работят в среда с професионални вредности. При тези към група А и В работещи в седнало положение, шофьори, леяри и други, както и пациенти, работещи под въздействието на прах, бои, лакове и др. общата процента промяна е съответно 18.91% и 18.71%. Ефектът от лечението при група С (работа с метали, масла, заварчик) е малко по-добър – 20.17%. При всички групи установените разлики са статистически значими (Фигура 1). Ефекта от лечението при пациенти с вредна професионална работна среда и тютюнопушенето могат да отслабят и намалят ефекта от лечението.




**Фиг. 1.** Резултати от стойностите за спермална концентрация по групи преди и три месеца след варикоцелектомия. Групи по: **I - възраст:** А – 22-26 г.($p<0,05$); В – 27-31 г. ($p<0,001$); С – 32-36 г. ($p<0,001$); D – 37-39 г. (няма дост. различия); **II - диагноза:** А – ОА; В – АТ; С – ОАТ при ($p<0,001$); **III – професионална среда**: А – шофьор; седнал, тежък физически труд, висока, ниска температура ($p<0,05$); В – запрашеност, газ, бои лакове, пластмаси ($p<0,001$); С – работа с метали, масла, заварчик ($p<0,001$); D – работа без вредности ($p<0,001$); **IV - тютюнопушене:** А – не пуши ($p<0,001$); В - 10 цигари на ден ($p<0,001$); С - 20 цигари на ден ($p<0,001$); D – 30-40 цигари на ден ($p<0,05$).

**Дискусия**

Проблемът с въздействието на околната среда върху възпроизводството на човека е във фокуса на изследователите от много години. Условията на живот на мъжете има значителна роля при сперматогенезата и нарушенията в хормоналния метаболизъм поради замърсяването на въздуха, водата, земята, храната, напитките, лекарствата и / или предметите при ежедневна употреба и др. (Joffe., 2003; Kumar, 2004; Sheiner, et al., 2003; Wdowiak, 2007). Това се причинява от интензивна индустриализация, урбанизация, пренаселение и химикализация на селското стопанство. Разделението на мъжете според извършената професия е направено въз основа на литературни доклади, пряко или косвено показващи връзката между определено занятие и разстройства на фертилитета (Cherry, 2008; Tas, 1996). Връзката между професията и фертилитета при мъжете с варикоцеле не е

напълно изяснена и представлява интерес за изследователите. Няма данни за връзката на професионална вредна среда и навици върху ефекта от варикоцелектомия. Много доклади доказват положителният ефект на варикоцелектомията върху спермалните показатели и състоянието на ДНК. Ние също констатирахме подобряване на спермалната концентрация при нашите пациенти. Установената от нас връзка между възрастта на изследваните мъже и ефективността от лечението показва, че при по-възрастните пациенти има известно намаляване ефективността от лечение. Откриваме, че вредната професионална работа (шофьор; седнал, тежък физически труд, висока, ниска температура, леари, запрашеност, газ, бои лакове, пластмаси; работа с метали, масла, заварчик) се отразява негативно и намалява ефекта от лечението, което може да повлияе на възможностите за забременяване. Автори откриват, че тютюнопушенето увеличава риска от варикоцеле. Пушенето на цигари увеличава натрупването на кадмий в тестисите и може да причини увреждане на тестисите при мъжете с варикоцеле (Fariello, et al., 2012; Benoff et al., 2004). Ние установихме също, че в сравнение с непушачите ефекта от лечението при пушачите е с по-ниски стойности. В допълнение, намерихме обратна връзка между количеството изпушените цигари на ден и ефекта от лечението.

**Заключение:** Три месеца след варикоцелектомия нивата на спермалната концентрация на сперматозоидите се подобряват. Вредна професионална работна среда и тютюнопушенето намаляват ефекта от лечението, което може да се отрази на възможностите за забременяване.

**ЛИТЕРАТУРА:**


1. Azadi L, Abbasi H, Deemeh MR, Tavalaee M, Arbabian M, Pilevarian AA, et al. Zaditen (Ketotifen), as mast cell blocker, improves sperm quality, chromatin integrity and pregnancy rate after varicocelectomy. Int J Androl, 2011; 34(5 pt 1): 446-452.
2. Benoff SH, Millan C, Hurley IR, Napolitano B, Marmar J. Bilateral increased apoptosis and bilateral accumulation of cadmium in infertile men with left varicocele. Hum Reprod, 2004;19: 616-27.
3. Cherry N, Moore H, McNamee R, Pacey A, Burgess G, Clyma JA, Dippnall M, Baillie H, Povey A; participating centres of Chaps-UK. Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. Occup Environ Med, 2008; 65(10): 708-14.
4. Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, Gozzo FC, Pilau EJ, Fraietta R, et al. Effect of smoking on the functional aspects of sperm and seminal plasma protein profi les in patients with varicocele. Hum Reprod, 2012; 27: 3140-9.
5. Hauser R. and Sokol R., Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult male. Fertil steril, 2008, 68 (Supl 1): e 59-65.
6. Joffe M. Infertility and environmental pollutants. Br Med Bull, 2003; 68(1): 47-70.
7. Kumar S. Occupational exposure associated with reproductive dysfunction. J Occup Health, 2004; 46(1): 1-19.
8. Sheiner EK, Sheiner E, Hammel R, Potashnik G, Carel R. Effect of occupational exposures on male fertility: literature review. Ind Health, 2003; 41(2): 55-62.
9. Tas S, Lauwerys R, Lisom D. Occupational Hazards of the Male Reproductive System. Crit Rev Toxicol,1996; 26(3): 261-307.
10. Wdowiak A, Wdowiak L, Wiktor H. Evaluation of the effect of using mobile phones on male fertility. Ann Agric Environ Med, 2007; 14: 169-172.



*Corresponding author: stoiltomov57012@gmail.com

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

# АНАЛИЗ НА НАЧИНА НА ФИНАНСИРАНЕ И НА ЕФЕКТИВНОСТТА НА ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО НА ПРОФЕСИОНАЛНА БРОНХИАЛНА АСТМА В СТАЦИОНАРНИ УСЛОВИЯ

**Стефания Кръстева[1], Светлан Дерменджиев[2], Николай Атанасов[3]**

**[1]Медицински университет – Пловдив, докторант в катедра „Здравен мениджмънт и икономика на здравеопазването“, Факултет по обществено здраве**
**[2]УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД Пловдив, Отделение по професионални болести с дейност по клинична алергология**
**[3]Медицински университет – Пловдив, Катедра „Здравен мениджмънт и икономика на здравеопазването“, Факултет по обществено здраве**

**Въведение**

Бронхиалната астма (БА) е хронично обструктивно белодробно заболяване, чиято честота сред различните популации варира между 5 до 10% от населението. Заболяването фигурира в списъка на професионалните болести, а приемането на професионална етиология се извършва в съответствие с нормативната уредба по администриране на професионалните болести у нас [1,2]. Диагностицирането на астмата както и професионалната експертиза по отношение фенотип, ендотип, тежест, лечение, мониторинг на терапията и трудово-експерта оценка са от изключителна важност както за самия пациент, така и за цялата система в нейната съвкупност от диагностично-лечебни, социални и трудово-експертни дейности.

Доказването на професионалната етиология на астмата се явява ключов момент в експертизата на трудоспособността при работещите в рискова за здравето им среда. [3]

Диагностиката и лечението на професионалната БА се финансирана на този етап у нас от два източника – НЗОК и от Фонд „Условия на труд“ (ФУТ). НЗОК използва клинична пътека (КП 94). Фонд „Условия на труд” функционира, като част от структурата на Министерство на труда и социалната политика (МТСП), чиято мисия е свързана с повишаването на качеството на работните места и произтичащото от него подобряване на условията на труд. Фондът използва различни инструменти за осъществяване на стратегическите си цели, по-важни от които са финансирането на проекти и осъществяване на програми, свързани с безопасността и здравето при работа, намаляване на професионалните и здравни рискове на работното място, и не на последно място превенция на професионалните болести.

Според действащата нормативна уредба ФУТ финансира проекти на извършители на медицинска помощ при определени условия, покриващи следните групи от дейности по диагностика на професионалните болести: медицински прегледи за диагностика на професионалната болест, консултации със специалисти във връзка с диагностицирането на професионалната болест, медицински изследвания, лабораторни, образни, микробиологични, биохимични, функционални и други, необходими за точно диагностициране на болестта.

Финансирането на гореизброените дейности се извършва по цени, утвърдени в ценоразписи за диагностика на болести със съмнение за професионален характер. [4]

Обектът на настоящото изследване са преминалите през отделението за професионални болести, вкл. дейност по клинична алергология на УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД-Пловдив пациенти общо и по години за периода 2013-2017г.

Целта на проучването е да се направи сравнителен анализ на заплащане на хоспитализирани пациенти с диагноза професионалната бронхиална астма в условията на болничното здравеопазване, като се даде отговор на въпроса – кой от двата модела на заплащане за стационарна диагностика на ПБА е по-ефективен – по клинична пътека от пакета медицински дейности, финансирани от бюджета на НЗОК, или по одобрени за реализация проекти от Фонд „Условия на труд“, финансирани от бюджета на МТСП?

**Материал и методи**

За реализиране на поставената цел са използвани регистрираните в официалната документация данни за пациентите от следните източници: книга за приети болни в стационара, азбучник на приетите в отделението пациенти, история на заболяването на всеки от обследваните пациенти с приложените в тях резултати от осъществените клинични и параклинични процедури, годишен отчетен доклад на отделението за извършваните диагностично-лечебни дейности по ФУТ, финансова отчетност снета от програмния продукт на ЛЗ.

**Резултати**

Проведеното наблюдение върху посочените по-горе документи (източници на данни) позволява количествените измерители за брой и относителен дял на преминалите болни с професионална БА да бъдат обобщени по години в следната таблица (табл. №1).

**Таблица №1.** *Хоспитализирани пациенти по ФУТ и КП в отделението по години.*

| № | ПОКАЗА-ТЕЛИ | 2013 | | 2014 | | 2015 | | 2016 | | 2017 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **бр.** | **%** | **бр.** | **%** | **бр.** | **%** | **бр.** | **%** | **бр.** | **%** |
| 1. | **Общ брой хоспитализирани пациенти** | **473** | 100,0 | **483** | 100,0 | **463** | 100,0 | **398** | 100,0 | **281** | 100,0 |
| | **В т.ч. по** | | | | | | | | | | |
| | **КП 94** | 83 | 17,55 | 107 | 22,15 | 158 | 34,13 | 178 | 44,7 | 0 | 0,00 |
| | **КП 291** | 67 | 14,16 | 129 | 26,70 | 272 | 58,75 | 50 | 12,56 | 0 | 0,00 |
| | **КП 290** | 79 | 16,70 | 92 | 19,05 | 24 | 5,18 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 |
| | **КП 7** | 244 | 51,59 | 133 | 27,54 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 |
| | **КП 293** | 0 | 0,00 | 12 | 2,48 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 |
| | **КП 92** | 0 | 0,00 | 10 | 2,07 | 9 | 1,94 | 1 | 0,00 | 0 | 0,00 |
| | **КП 106.1** | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 165 | 41,46 | 125 | 44,48 |
| | **КП 40.1** | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 4 | 1,00 | 50 | 17,79 |
| | **КП 41.1** | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 112 | 28,14 | 106 | 37,73 |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2. | **Хоспитализирана-ни по Фонд „Условия на труд”** | 123 | 20,64 | 103 | 17,58 | 215 | 31,71 | 202 | 33,67 | 107 | 27,58 |
| | **В т.ч. с диагноза астма** | 14 | 11,38 | 18 | 17,48 | 6 | 2,79 | 31 | 15,35 | 26 | 24,30 |

Пациентите, хоспитализирани с БА с професионален характер по ФУТ са 12,7 % (95 броя) от общия брой приети пациенти по ФУТ (750 души). В същото време пациентите по КП с диагноза бронхиална астма са 30,9 % от общия брои пациенти приети по КП за целия пет годишен период на изследването (2 048 броя). Най-висок прираст на прием на пациенти по КП с диагноза БА през изследвания период е през 2017 година 37,7 % най-висок процент хоспитализирани пациенти по ФУТ с диагноза БА имаме през 2017 г. - 24,3 %. През 2017 г. КП 94 се трансформира в КП 41.1

Следващият признак, върху който беше осъществено наблюдението бе времетраенето на приема на пациентите. Резултатите са групирани специално за ФУТ и могат да бъдат видени на таблица №2.

**Таблица №2.** *Показатели за дейността и времетраенето на ФУТ за пет годишния период на изследване.*

| **Показатели** | **2013** | **2014** | **2015** | **2016** | **2017** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **ФУТ** | **ФУТ** | **ФУТ** | **ФУТ** | **ФУТ** |
| **Общ брой хоспитализирани пациенти** | 123 | 103 | 215 | 202 | 107 |
| **Начало на проекта** | 12.08.2013 | 28.07.2014 | 01.06.2015 | 29.06.2016 | 28.08.2017 |
| **Край на проекта** | 10.11.2013 | 04.11.2014 | 04.11.2015 | 05.11.2016 | 31.10.2017 |
| **Продължителност на проекта в дни** | 90 | 98 | 156 | 129 | 65 |
| **Осъществени диагностично-лечебни процедури платени от МТСП, лв.** | 75 654 | 62 027 | 129 337 | 120 804 | 64 310 |

Времетраенето на приемът на пациенти по ФУТ варира значително, според продължителността на проектите и е между два и четири месеца. За установяване на финансовия ефект по линия на финансирането чрез двата източника (платци на медицинска помощ) са наблюдавани следните икономически променливи:

- Измерители за обем на дейност:
    - преминали болни по клинична пътека 94;
    - преминали болни по договор с ФУТ;
- Финансови показатели:
    - общи приходи, отнесени спрямо относителният дял на преминалите болни с наблюдаваната клинична пътека – представени чрез претегляне на общите приходи на отделението с теглото на пролежалите с БА;

- преки разходи отнесени към преминалите болни по КП 94;
- разходите за диагностични дейности на преминалите болни по КП 94;
- общи приходи на един преминал болен;
- преки разходи на един преминал болен;
- разходи за диагностични дейности на един преминал болен.

Значенията на показателите могат да бъдат видени на таблица №3.

**Таблица 3.** *Икономически показатели по отношение на обхванатите в проучването пациенти с диагноза професионална БА по години.*

| **ПОКАЗА-ТЕЛИ** | **2013** | | **2014** | | **2015** | | **2016** | | **2017** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **КП** | **ФУТ** | **КП** | **ФУТ** | **КП** | **ФУТ** | **КП** | **ФУТ** | **КП** | **ФУТ** |
| **Преминали болни, бр.** | 83 | 14 | 107 | 18 | 160 | 6 | 178 | 31 | 106 | 26 |
| **Общи приходи, лв.** | 35236 | 12630 | 61199 | 13199 | 113423 | 4657 | 127203 | 24257 | 90597 | 20997 |
| **Общи приходи на 1 преминал болен, лв.** | 424 | 902 | 572 | 733 | 708 | 776 | 714 | 782 | 854 | 808 |
| **Преки разходи, лв., в т.ч.:** | 7598 | - | 14279 | - | 23765 | - | 26012 | - | 14902 | - |
| **Разходи за диагностични дейности, лв.** | 2244 | - | 5737 | - | 12102 | - | 13238 | - | 7406 | - |
| **Преки разходи на 1 преминал болен, лв. , в т.ч.:** | 91 | - | 133 | - | 148 | - | 146 | - | 140 | - |
| **Разходи за диагностични дейности на 1 преминал болен, лв.** | 27 | - | 53 | - | 75 | - | 74 | - | 69 | - |

От представените резултати се вижда, че е налице значително вариране на измерителите за обем на дейност по години. Тази тенденция се отнася, както за хоспитализираните болни по КП (μ=126; σ=40), така и с диагностика по договор с ФУТ (μ=19; σ=9). В относителен план по-голямо е разсейването на показателя за обем на дейност в съвкупността по ФУТ. Коефициентът на вариация (υ), като отношение на стандартното отклонение към средната, приема стойност 0,474 при 0,317 за лекуваните по КП. Въпреки наличието на непостоянство в обема на дейност, представен с броят на преминалите болни, наблюдаваме относително доста по-малко разсейване на финансовите показатели за общи приходи (μ=654,9 лв.;

σ=163,1 лв.; υ=0,249) и разходи на един преминал болен (μ=132,0 лв.; σ=23,4 лв.; υ=0,177) по линия на финансирането от НЗОК.

Необходимо е да се вземе под внимание и факта, че диагностицираните по ФУТ с професионален произход на БА, биват приемани в отделението и последващ етап е лекувани по КП. Така на практика средствата по ФУТ, възстановяват разходите за диагностични дейности – по-обстойни, спрямо тези по клиничните пътеки в случая. В същото време те могат да бъдат разглеждани и в „ролята на покриващи“ част от недостига от средства за болничния престой и лечение, финансиран от НЗОК по клинична пътека 94.

Без отчитане на приходите по договорите с ФУТ отделението има следните общи приходи (от НЗОК, субсидии от МЗ, такси за престой на пациенти и др.) и разходи (преки и непреки), както са посочени в таблица №4.

**Таблица №4.** *Общи приходи, общи разходи и отношението им на отделението по професионални болести.*

| Година | Общи приходи | В т.ч. от НЗОК | Общи разходи | Отношение „приходи/разходи“ |
|---|---|---|---|---|
| **2013** | 200777 | 196038 | 315233 | 0,64 |
| **2014** | 276295 | 210089 | 410416 | 0,67 |
| **2015** | 332328 | 195021 | 277378 | 1,20 |
| **2016** | 284421 | 148021 | 428117 | 0,66 |
| **2017** | 240121 | 122839 | 269175 | 0,89 |

При финансиране по линия на Фонда всяка една процедура се реимбурсира, според приетата в нормативните му документи сума.

Интерес представлява и факта, че ФУТ заплаща и лекарския труд и това влиза в крайната цена за всеки един пациент. Докато, както е известно при установената практика на заплащане по клинични пътеки в размера на пътеката не се посочва отделно стойността на лекарския труд.

Данните за икономическите показатели на отделението, свързани с пациенти с БА, показват, че по КП финансовият резултат е отрицателен, поради по-големия брой пролежани дни и направените в повече разходи за диагностични и терапевтични процедури.

**Таблица №5.** *Извършени дейности по номенклатурата на ФУТ*

| Дейности при пациенти по ФУТ | Бр. | % |
|---|---|---|
| Анамнеза за вредностите в работната среда | 95 | 100,0 |
| Обща анамнеза с акцент върху бели дробове | 73 | 76,8 |
| Пълен физикален статус с акцент върху бели дробове | 67 | 70,5 |
| Обзорна белодробна рентгенография | 86 | 90,5 |
| Функционално изследване на дишането (ФИД) | 95 | 100,0 |
| СУЕ | 95 | 100,0 |
| Нв, Er, Ht, Leuc, Thr, еритроцитометрични показатели | 45 | 47,4 |
| ДКК | 95 | 100,0 |
| Морфология на еритроцити | 7 | 7,4 |
| Общ белтък | 95 | 100,0 |
| Албумини | 95 | 100,0 |
| Кръвна захар | 95 | 100,0 |
| Креатинин | 95 | 100,0 |
| Урея | 95 | 100,0 |
| ASAT | 95 | 100,0 |
| ALAT | 95 | 100,0 |
| АР | 95 | 100,0 |

| | | |
|---|---|---|
| GGT | 95 | 100,0 |
| CK | 95 | 100,0 |
| Урина - общо изследване | 95 | 100,0 |
| КАТ към стандартни и професионални алергени | 95 | 100,0 |
| Бронхопровокационен тест със стандартни алергени | 9 | 9,5 |
| Бронхопровокационен тест с професионални алергени | 59 | 62,1 |
| Бронходилататорен тест | 8 | 8,4 |
| ЕКГ | 95 | 100,0 |
| Кардиологична консултация | 10 | 10,5 |
| Обсъждане на случая на специализиран колегиум по професионални болести | 91 | 95,8 |

По-горе изброените процедури са диагностични и целят доказване на професионално заболяване. Процедурите са с точно фиксирана цена, която се заплаща от фонда след приключване на кампанията по прием и диагностика на професионалните заболявания за съответната календарна година. По ФУТ не се приемат пациенти по спешност а само планувани. Данните показват, че обемът и разновидността на извършените диагностични дейности варира значително по-малко и са обхванати по-голяма част от пациентите, преминали по одобрения от Фонда проектобюджет.

**Таблица №6.** *Средства по ФУТ за единица пациент.*

| Година | Брой пациенти | Средства по ФУТ на 1 пациент, лв. | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Минимална стойност | Максимална стойност | Средна аритметична | Стандартно отклонение |
| 2013 | 14 | 875,00 | 941,00 | 902,14 | 15,90 |
| 2014 | 18 | 532,00 | 836,00 | 733,28 | 107,41 |
| 2015 | 6 | 697,00 | 865,00 | 776,17 | 71,90 |
| 2016 | 31 | 697,00 | 865,00 | 782,48 | 50,30 |
| 2017 | 26 | 697,00 | 865,00 | 807,58 | 42,06 |

Стойността на КП за диагнозата бронхиална астма е 333 лева, а стойността на плащане на пролежал пациент по ФУТ е формулирана на база направените диагностични и терапевтични процедури, като всяка една процедура е с фиксирана стойност. Средната сума платена от фонда за периода на изследване на един хоспитализиран пациент е 733,28 – 902,14 лева.

**Дискусия**

След като разгледахме основните характеристики на клиничната пътека и ФУТ установихме, че целта на клиничната пътека е да повиши качеството на здравните грижи чрез подобряване на клиничните резултати и чрез оптимално изразходване на здравните ресурси, а целта на ФУТ е подпомагане на финансиране на дейности по диагностика и превенция на професионални болести. От медицинска гледна точка всяка една от предоставените възможности за диагностика, лечение и експертна оценка на пациентите с подозирана или приета по съответния регламент професионална етиология на астмата има и предимства, и недостатъци. Безспорно предимство на дейностите по ФУТ е в по-широките възможности, които се предоставят на специализираните клинични структури по професионални болести да извършват по-прецизна и качествена експертна оценка на въздействието на рисковите фактори от работната среда за отключването и персистирането на заболяването сред професионално експонираните на вредности лица. От друга страна, извършваната по КП диагностично-лечебни дейности дават по-голяма възможност за

мониториране на болестта и динамично проследяване на пациентите [5,6,7]. Такава възможност липсва при ФУТ, тъй като регламентът на стационарните програми изключва повече от една хоспитализация на пациент с бронхиална астма за периода на сключения между фонда и болницата договор.

В по-тесен икономически аспект следва да се открои различната „философия“ на финансовите взаимоотношения между платеца и извършителя на медицинска помощ в рамките на разгледаните два механизма на реимбурсиране на разходите за диагностика и лечение на БА. [8] Тези различия могат да бъдат обособени по следния начин:

*клиничните пътеки представляват общоприет механизъм за възстановяване на разходите на болничните ЛЗ при определени условия, като ниво, капацитет и организация на предоставяните медицински услуги;

*финансирането по линия на ФУТ има за цел да осигури превенция на рисковете от професионални заболявания, а от там и на осигурителните рискове на работните места;

*докато плащанията на НЗОК чрез клинични пътеки „претендират“ за висока степен, дори за универсална разходопокривност в болничната система, то дейността на ФУТ в това отношение е много по-тясна и преди всичко има допълващ ефект;

*взаимоотношенията с ФУТ са изградени на проектно-договорно финансиране, и имат логиката – извършване на пакет или част от пакета диагностични дейности, като следва заплащане, според приетата в нормативните документи стойност за единица дейност;

*заплащането на дадена клинична пътека е в резултат на извършени диагностични и лечебни услуги, като сумата е единна и неделима на елементи, като видове разходи за реимбурсиране, видове дейности и др. – по своя характер тя има за предназначение да възстанови общите разходи на доставчика на медицинските услуги.

**Заключение**

В рамките на основната си дейност по диагностициране и лечение на професионалните болести, чрез договорните си отношения с фонда, отделението постига по-добро финансово представяне. В подкрепа на тази хипотеза стои факта, че е налице превес на приходите на един преминал болен, диагностициран със средства за сметка на ФУТ. При равни други условия, като общи разходи и разходи за диагностика средно на един случай, финансовият резултат, породен от дейностите по фонда би бил по-благоприятен в сравнение с този, реализиран за сметка на клиничната пътека. С оглед на по-прецизното представяне на финансовите резултати в областта на диагностиката и лечението на БА в отделението считаме за необходимо в бъдеще да бъде изработен механизъм за отделно отнасяне на разходите по дейностите, финансирани от фонда.

**Библиография**

1. Наредба за реда за съобщаване, регистриране, потвърждаване, обжалване и отчитане на Професионалните болести, приета с ПМС № 168 от 11.07.2008 г., /обн., ДВ, бр. 65 от 22.07.2008 г., в сила от 22.07.2008 г., изм., бр. 5 от 14.01.2011 г., в сила от 14.01.2011 г., бр. 23 от 14.03.2014 г., бр. 18 от 10.03.2015 г., в сила от 1.01.2015 г./

2. Списък на професионалните болести - ПМС №175/16.07.2008 г (обн., дв, бр. 66 от 25.07.2008)

3. Костова В, Петкова В. Професионални болести. Изд. Рал-Колобър – второ прераб. и доп. София, 2007.

4. Наредба № 8 от 26 ноември 2007г. за условията и реда за финансиране на диагностиката на професионалните болести от фонд „Условия на труд”, обн. ДВ бр.103,7декември 2007 г.

5. Комитов Г., Генев С., Клиничните пътеки в българското здравеопазване-очаквания и реалности. сп. Медицински меридиани, брой 1, том I, 2010.

6. Гладилов, С. и Делчева Е., Икономика на здравеопазването, Princeps, София, 2009.

7. Златанова Т, Петрова – Готова Ц., Ръководство по финансов мениджмънт в здравеопазването, Горек Прес., София, 2013.
8. Атанасов, Н. Финансов мениджмънт в здравеопазването, ИЦ на МУ Пловдив, 2017.
9. Димитров В. Алергични болести – принципи, диагноза и лечение. Арсо, София, 2000.
10. Наредба № 42/26.08.2010 г., Медицински стандарт „Професионални болести".
11. Милева Ж, Попов Т, Станева М, Димитров В, Матеев В, Славов С., Честота и характеристика на алергичните болести в България. Алергия и астма, 2000.
12. Наредба № 40 от 24.11.2004 г. за определяне на основния пакет от здравни дейности, гарантиран от бюджета на НЗОК.
13. Борисов В., Воденичаров Ц. „Реалности на здравната реформа", София, 2000.
14. Борисов В., Цачев К., Комитов Гл., Генев С., Управление на болничните ресурси- нов болничен мениджмънт. София, 2011.

**Стефания Кръстева**
stefaniya.krasteva@mu-plovdiv.bg
**GSM: 0899 106 416**
**ID ORCID: 0000-0003-3387-5914**

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

# АНГИОНЕВРОТИЧНИЯТ ОТОК В ИМУНОПАТОЛОГИЯТА И АЛЕРГОЛОГИЯТА

**Николета Димитрова, Светлан Дерменджиев**
**Секция по професионални заболявания и токсикология,**
**Втора катедра по вътрешни болести,**
**Медицински факултет, Медицински университет-Пловдив**

# ANGIONEUROTIC EDEMA IN IMMUNOPATHOLOGY AND ALLERGOLOGY

**Nikoleta Dimitrova, Svetlan Dermedjiev**
**Section of Occupational diseases and toxicology, Second Department of Internal diseases, Medical Faculty, Medical University – Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract**

Angioneurotic edema is a common disease in allergologic practice. Leading in etiology and pathogenesis of the disease are immunoalergic factors and processes, though the interdisciplinary characteristics of the issue. Special attention is paid, having in mind the fact that the hereditary angioneurotic edema (HAE) is a rare disease with specific etiology and pathogenesis, it becomes clear that the interest in the problem is significant.

The aim of our presentation it to focus on some of the current aspects of etiology, epidemiology, clinical course, diagnostic and therapeutic algorithms of angioedema, including HAE. This assists clinicians of different specialties in adequate diagnosis and therapy of the disease.

Keywords: angioneurotic edema, hereditary angioneuratic edema, etiology, epidemiology, pathogenesis, diagnostic and therapeutic algorithms.

Наследственият ангиоедем е автозомно – доминантно заболяване. Проявява се с преходни, рецидивиращи, несърбящи отоци с различна локализация (кожа, лице, ларинкс, гениталии, корем). Отокът може да засегне храносмилателния тракт и други органи. При стомашно-чревна локализация симптоматиката включва болка, спазми, гадене, диария. Наследственият ангиоедем (HAE) е описан от Dinkelacker /1882/ и W.Osler /1888/ като особена форма на отока на Quincke. В България първите болни са открити през 1972 г. и съобщени през 1975 г. от Кирчев, Божков и Владимиров.

Етиологично HAE е резултат от мутация на SERPING1 ген, локализиран в хромозома 11, който е отговорен за синтезата на C1 инхибиторен протеин (C1 INH). Тип мутации:

1. Намалени серумни нива на C1 INH (тип I)
2. Нарушена функция на C1 INH (тип II)
3. Възможна е и мутация на F12 гена, който кодира един от факторите на кръвосъсирването – ф. XII. Този тип HAE – III тип, се характеризира с намалена плазмена

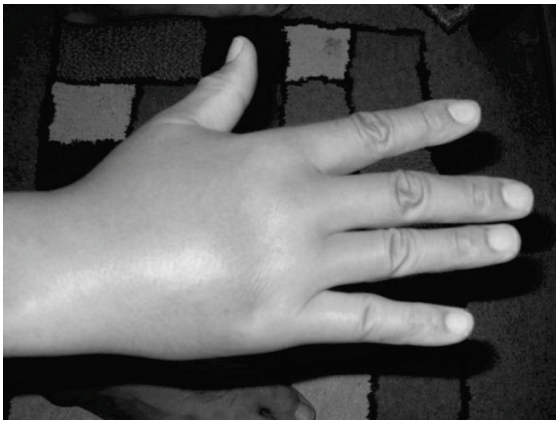
концентрация на ф. XII. Тип 3 от скоро се определя като естроген – зависима наследствена форма на ангиоедем, появяваща се предимно при жени с нормални нива на функционален C1 INH (Frank, 2008).

Разглеждайки патогенезата на наследственият ангиоедем, C1 INH е протеазен инхибитор, блокиращ действието на различни проинфламаторни субстанции. Освен това той регулира ензимите на комплемента, фибринолитичната и кининова системи. Поради количествен дефицит или функционална недостатъчност на C1 INH се генерират големи количества брадикинини, които стимулират възпалителните процеси и дифузията на течност от интравазалното към интерстициалното пространство. Дефицитът му води и до неконтролируемо активиране на комплементната каскада с поява на отоци.

Честота – 1 на 50 000 до 1 на 100 000. Тип I е най – чест. Среща се при 85% от случаите. Тип II се среща при 15% от случаите. Тип III е много рядък, по – често срещан при жени. Не се наблюдават различия в засягането според пол и етническа принадлежност. Възрастови различия – при около ½ от пациентите. HAE стартира през първото десетилетие от живота, а при 1/3 през втората декада. 5% са възрастните асимптомни пациенти (Weiler, 2006). Типове HAE : Тип I – намалени нива на C1 INH (85% от случаите).Тип II – ниски нива на функционален C1 INH, но нормални или увеличени на антигенен C1 INH (15% от засегнатите).

Тип III – мутация в гена за ф. XII на кръвосъсирването, което води до абнормна активация на кининовата каскада. За клиничната картина е важно да знаем,че епизодите обикновено се появяват за пръв път в детска възраст и стават по – тежки през юношеската възраст. В детството епизодите са леки, редки и обикновено се манифестират с отоци в коремната област.Те често се предшестват от продроми – мравучкане в областта с развиващ се оток, безпокойство, промени в настроението, сензорни нарушения, умора. Тези симптоми могат да възникнат няколко часа преди настъпването на пристъпа. Има три предилекционни места за поява на отоците: 1.Подкожие – лице, горни, долни крайници (фиг. 1, 2, (https: //dermnetnz.org/topics/angioedema), 3 и 4), гениталии, седалище. 2. Коремни органи – стомах, черва, пикочен мехур, бъбреци – манифестира се с колики, диария, повръщане и имитира спешно хирургично състояние. 3.Горни дихателни пътища и език – може да доведе до обструкция на респираторния тракт.

Фиг. 1. Оток по лицето



Фиг. 2. Оток на гърба на ръката

Обикновено отокът обхваща само една от горепосочените области, но едновременно обхващане на подкожие, висцерални органи и ларинкс не е изключено.

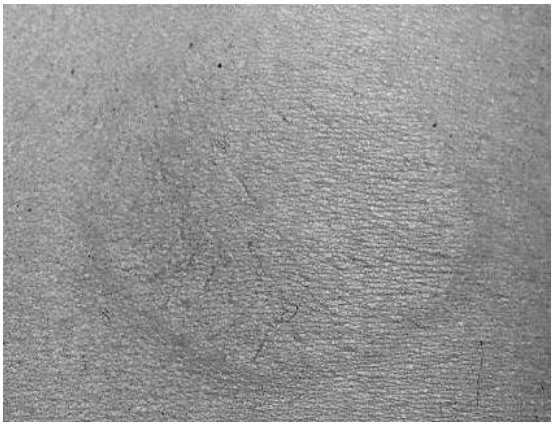
Първите епизоди при HAE се проявяват обикновено в първите 20 години от живота. Отокът се появява на едно място и прогресира. Плътен е, повече болезнен, отколкото сърбящ. Не се съпровожда

от уртикариален обрив. Може да засегне храносмилателния тракт и тогава на преден план в клиниката изпъква гастроинтестиналните прояви. Начална симптоматика с болка, гадене, повръщане, илеус. Когато обхване горните дихателни пътища може да предизвика фатален изход. Веднъж започнал, едемът прогресира докато се изчерпят количествата комплемент в кръвообръщението. В период от 12 – 24 часа от началото на епизода, отокът се влошава като може да се разпространи и към области, различни от началната. Обикновено отминава до 72 часа, но може да персистира до 5 дни. Кожен оток под формата на "шупли" по лицето, крайниците и гениталиите е най – честият докладван симптом. Много често може да се предхожда от еритемен несърбящ и ненадигнат обрив – erythema marginatum (фиг. 5). (Starr, 2004)

Фиг. 3. Оток на устните

Често при засягане на ГИТ се наблюдават повръщане, диария или обстипация, болка в коремната област. Ларингеалният оток е най – опасната локализация поради непосредствената заплаха от обструкция на дихателните пътища. Много често се появява при стоматологични процедури с апликация на анестетик във венците, но може да възникне и спонтанно. Ларингеалният оток се развива бързо и е трудно да бъде визуализиран. Като индиректни признаци се приемат промяната в гласа и диспнеята. Възможни са и необичайни локализации – скротален оток, лабиален оток, оток на мукозата на пикочния мехур и уретрата,което води до ретенция на урината, парене, болки и дори до анурия. Други наблюдавани симптоми: главоболие, зрителни нарушения (диплопия, замъглено виждане), атаксия, мускулни болки.

Фиг. 4. Отоци на краката



Фиг. 5. Erythema marginatum

Наследственият ангиоедем е едно от състоянията в алергологията с повишен риск от фатален изход. Пристъпите от НАЕ са непредсказуеми, и ако засегнат горните дихателни пътища могат да бъдат летални (Maurer, 2013)

. Особено опасни са отоците на глотиса, които могат да доведат до механична асфиксия с летален изход (при 30-40% от болните с НАЕ).

За да поставим правилно диагнозата наследствен антиоедем би трябвало да знаем,че обикновено резултатите от повечето лабораторни изследвания са в референтни граници. Ако е налице еозинофилия или ускоерно СУЕ трябва да се има предвид друга диагноза. По време на епизод може да има хемоконцентрация и преренална азотемия, резултат от хиповолемията. Определяне

нивата на С1 естеразния инхибитор (антигенен и функционален) и С4 се приема като “златен стандарт” в диагностиката на НАЕ. Нивото на С4 е ниско и в междупристъпните интервали. По време на пристъп нивото на С4 може да се понижи до 0. Критериите за диагноза включват: 1.Фамилна анамнеза; 2.Клинични прояви; 3. Имунологични изследвания; 4. Важен ключ към диагнозата е липсата на отговор при лечение с антихистамини и кортикостероиди.

| Критерии, особености, признаци | Ангионевротичен оток | |
|---|---|---|
| | Наследствен | Алергичен |
| Начало на заболяването | В детска възраст | При възрастни |
| Наследственост | Автозомно – доминантен тип | При 30 – 40% по възходяща или низходяща линия |
| Провокиращи фактори | Микротравма,рана, операция, стрес | Алергени |
| Време за развитие на отока | Няколко часа, изчезва до 24 – 72 часа | Няколко минути до няколко часа, изчезва след 24 часа |
| Уртикария | Няма | Често е налице |
| Локализация | Горни дихателни пътища | 25% от случаите – оток на ларинкса |
| Вид на отока | Блед,плътен, ограничен,несърбящ | Блед до бледорозов, сърбящ, различна консистенция |

Табл. 1. Диференциална диагноза на наследствения и алергичния ангионевротичен едем

Принципи на лечение и профилактика: Не се прилагат епинефрин, антихистамини и кортикостероиди. Необходимо е избягването на факторите отключващи пристъпите на НАЕ. Това могат да бъдат травми, стоматологични манипулации, хирургични интервенции и вирусни инфекции. Психо – емоционалният фактор може да утежни клиничната картина. Терапевтичният алгоритъм при остър пристъп е следният: концентрат от С1 INH от човешка плазма или свежа замразена плазма. За профилактика – атенюирани андрогени (даназол, станозолол) и антифибринолитици. Еднократната профилактика преди интервенции включва свежа замразена плазма, антифибринолитици, атенюирани андрогени и концентрати от С1 INH. Някои контингенти подлежат на профилактична терапия с андрогени или С1 INH. Тук се включват пациенти с повече от един пристъп на месец, с бърза прогресия на пристъпите и ограничен достъп до медицинска помощ, както и пациенти с предходен ларингеален оток. Пациенти с повече от 10 дни на година прекарани извън работното място или училище по повод пристъпи от НАЕ, с повече от 3 спешни посещения на болнично заведение за година, както и такива с понесена интубация, предходен престой в отделение по интензивна грижа, значително снижаване на качеството на живот или лекарствена зависимост трябва да са обект на профилактична терапия с андрогени или С1 INH (Craig, 2009). Специфичното лечение на наследствният ангиоедем включва: концентратите от С1 естеразни инхибитори намаляват продължителността на пристъпа и честотата на пристъпите.Ecallantide – селективен каликреинов инхибитор. Намалява

катаболизма на C1 INH, като го прави по – ефективен.Icatibant – селективен брадикинин B2 рецепторен антагонист (Floccard, 2012). Колкото по – рано по време на пристъпа приложим тези медикаменти, толкова по – бърз е техният ефект. Освен това периферният едем се повлиява по – бавно от тези лекарствени средства. Най – често ефектът настъпва в рамките на 1 час след приложение. Профилактика може да се извърши със следните препарати: 1. Даназол в дози предотвратяващи пристъпи( има риск от артериална хипертензия); 2. 17 – алфаалкилирани андроген (в най – ниските оптимални дози); 3.Антифибринолитици; 4. ε – аминокапроева киселина (Amicar), транексамова киселина (Cyklokarpon). Трябва да знаем,че тези препарати не са ефективни колкото андрогените.

Наследственият ангиоедем е сериозен проблем. Съдбата на хората страдащи от HAE е тежка. Животът им преминава в непрекъснат стрес и болки. Те не си позволяват риска да пътуват и прекарват голяма част от живота си в болници. HAE засяга цели фамилии и това обременява всичките им членове, включително и децата. Познанията за заболяването и неговото лечение, както и новите проучвания в посока разработване на медикаменти насочени към профилактика и лечение на острата фаза на проблема са от голямо значение.

Литература


1. Hereditary angioedema, Michael M Frank, MD Samuel L Katz Professor of Pediatrics, Professor of Medicine and Immunology, Duke University School of Medicine, Duke University Medical Center.

2. Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ, et al. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary?. Ann Allergy Asthma Immunol. May 2009;102(5):366-72.

3. Starr JC, Brasher GW, Rao A, Posey D. Erythema marginatum and hereditary angioedema. South Med J. Oct 2004;97(10):948-50.

4. Bernard Floccard,[1] Etienne Hautin,[1] Laurence Bouillet,[2] Brigitte Coppere,[3] and Bernard Allaouchiche, An evidence based review of the potential role of incatibant in the treatment of acute attacks in hereditary angioedema type I and II, Core Evid. 2012; 7: 105–114.

5. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. PLoS One. 2013;8(2):e53773.

6. Weiler CR, van Dellen RG. Genetic test indications and interpretations in patients with hereditary angioedema. Mayo Clin Proc. Jul 2006;81(7):958-72.

7. снимков материал - https://dermnetnz.org/topics/angioedema/

8.Bork K, Wulff K, Hardt J, Witzke G, Staubach P. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. Jul 2009;124(1):129-3

9. Zuraw B, Yasothan U, Kirkpatrick P. Ecallantide. *Nat Rev Drug Discov*. Mar 2010;9(3):189-90.

10. Davis AE 3rd. Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. Nov 2006;26(4):633-51.

11. Dinkelacker, F.: Über acutes Oedem. Inaugural-Dissertation, Kiel 1882.

12. Osler W.Hereditary angio-neurotic oedema.*Am J Med Sci.* 1888; 95: 362

13. Landerman N.S.Webster M.E.Becker E.L.et al.Hereditary angioneurotic edema. *J Allergy.* 1962; 33: 330-341

14. Zuraw B.L.Hereditary angioedema: a current state of the art review, IV: short and long term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100: S13-S18

15. Gadek J.E.Hosea S.W.Gelfand J.A.et al.Replacement therapy in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 1980; 302: 542-546


nikoleta.dimitrova@mu-plovdiv.bg

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

# СКРИНИНГ ЗА СЕТИВНОСТ НА ДОЛНИ КРАЙНИЦИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДИАБЕТ В ОБЩАТА МЕДИЦИНСКА ПРАКТИКА

**Павлина Николова[1], Любима Деспотова-Толева[2], Емилия Насева[3]**

**[1] I Клиника по Вътрешни болести и Обща медицина, Медицински факултет на Тракийски Университет Стара Загора, България; [2] Медицински Факултет на Медицински Университет Пловдив, България; [3] Факултет по обществено здраве, Софийски университет**

# SCREENING FOR FEET SENSATION IN DIABETIC PATIENTS IN GENERAL PRACTICE – ROLE OF GP

**Pavlina Nikolova[1], Lyubima Despotova-Toleva[2], Emilia Naseva[3]**

**[1] I Department of Internal Diseases and Family medicine, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria; [2] Medical Faculty, Medical University Plovdiv, Bulgaria; [3] Faculty of Public Health, University of Sofia**

**Abstract:** Impaired touch sensation of feet is common in diabetic patients. It affects 20–35% from diabetic patients. It`s not the most typical symptom, but very important - once it`s lost, patient feet are at higher risk of asymptomatic foot ulceration. Impaired touch sensation of feet, proven via 10g monofilament testing, is reported to be independent risk factor for progression of diabetic neuropathy to diabetic foot. Impaired touch sensation is "negative" sensory symptom and patients do not feel and report it, it can only be detected by active screening. The monofilament testing of feet is easy to use, cheap, fast and do not require special qualification but at the same time is sensitive and specific enough and has predictive value for further progression of diabetic neuropathy to diabetic foot. Based on this general practitioners are able to play central role in the screening and early diagnosis of diabetic neuropathy and prevention of its progression to diabetic foot.

**Key words:** diabetic neuropathy, tactile sensation of feet, monofilament testing

Диабетната полиневропатия (ДПНП) е сред най-честите и инвалидизиращи хронични усложнения на захарния диабет. Смята се дори, че тази хетерогенна група състояния е на практика най-честото хронично увреждане в резултат на захарния диабет (1). Смята се, че честотата диабетната невропатия варира в доста широки граници - 16 до 66% от пациенти с диабет като зависи изключително от методите, използвани за диагностициране на заболяването (2,3). Диабетната невропатия може дълго време да остане асимптомна и недиагностицирана, като често е налице още при откриването на самия диабет – намира се

при 10%–15% от новодиагностицираните болни с диабет тип 2 (4,5). Клиничната картина на диабетната невропатия е много разнообразна, тъй като и самото заболяване включва хетерогенна група състояния, характеризиращи се от една страна с различен анатомичен субстрат на невроналната уведа (демиелинизация, аксонална увреда, валерианова дегенерация), а от друга – с различия в анатомичната локализация. Сетивните симптоми при най-честата форма на ДПНП - дисталната симетрична сензомоторна ДНП са разнообразни и могат да се съчетават както по между си, така и с наличието на болков синдром и моторни симптоми. Могат да бъдат възбудни и отпадни, симетрични са и прогресират от дистално към проксимално. По-голям интерес от прогностична гледна точка представляват отпадните сетивни симптоми, тъй като пациентите не ги усещат като оплакване и следователно не могат да съобщят за тях на своя лекар. Обикновено сетивните симптоми засягат предимно краката, много по-рядко ръцете. Сетивните симптоми се срещат при около 1/3 от пациентите с диабет - 30% при тип 1 ЗД и 36% от мъжете и 40% от жените при тип 2 ЗД. Тези симптоми са типични, но не са патогномонични, нито дори високо специфични за невропатията при захарен диабет – 10% от мъжете и 12% от жените без захарен диабет имат подобни оплаквания (6). Сетивните симптоми могат да са парестезии, парене, изтръпване, боцкане и други подобни. Често в началото пациентите се представят с „изтръпнали крака“ или съобщават за чувството, че краката им са обгърнати в мека вълна или памук, или пък са с чорапи без в действителност да са обули такива. Отпадните сетивни симптоми представляват намаление или загуба на сетивност по дадена сетивна модалност – обичайно за допир/натиск, температурна дискриминация, вибрационен усет а не рядко дори и загуба на усет на болка по стъпалата. Намалената сетивност за допир и лек натиск – или както е определена от някои автори – защитна (протективна) сетивност (7) е типична проява при сензорната форма на диабетната невропатия, дължаща се на увреда на големите сетивни влакна („large fibers”) и има прогностична стойност по отношение риска от развитие на улцерации на стъпалата. Доказано е, че това състояние представлява самостоятелен рисков фактор за прогресия на диабетната невропатия към диабетно стъпало (8). Разпространението на този тип нарушение на сетивността – загубата на протективна сетивност за допир и натиск – е сравнително по-слабо изследвано, но според наличните изследвания този вид отпадна сетивност засяга между 20% и 35% от пациентите с диабет (9, 10). На базата на всичко това изследването на усета за допир и лек натиск е изключително важно от гледна точка не само на поставяне на диагнозата диабетна невропатия, но и от прогностична гледна точка. Такива пациенти следва да бъдат следени „изкъсо“ от своите общопрактикуващи лекари. От друга страна това изследване е лесно за изпълнение, не изисква специално обучение или квалификация, не струва скъпо и може лесно и бързо да бъде приложено в условията на първичната амбулаторна помощ. Освен това притежава и прогностичен потенциал – намалената сетивност, установена с монофиламент, „предвещава“ по-висок риск от развитие на улцерации на стъпалото в бъдеще (11, 12). 60% от пациентите с улцерации са имали анестезия при изследване с монофиламент срещу 33% от пациентите, които не са имали такъв резултат от теста с монофиламент (13). Ето защо изследването на сетивността на долните крайници с монофиламент се препоръчва от Британската (14) и Американската (15) диабетни асоциации, Международната Диабетна Федерация (16) и Българското Дружество по Ендокринология (17) ежегодно при пациентите със захарен диабет, като метод за скрининг и проследяване на диабетната невропатия и за оценка на риска от развитие на улцерации в бъдеще. Най-често се използва монофиламент на Semmes-Weinstein (наричан за по-кратко само монофиламент), който при натискане върху кожата така, че да се огъне нижката му упражнява натиск от 10гр. върху кожата. Счита се, че този натиск – от 10 гр., показва границат на усета на допир и натиск, която предпазва от развитието на плантарни улцерации (18). Предагат се различни начини на провеждане на изследването. За целите на диагнозата и скрининга се предлага натискът с монофиламента да се приложи на дорзалната повърхност на големия пръст на крака, на кожата непосредствено до основата на

нокътното ложе. Натискът се прилага 4 пъти на всеки пръст (19) или 5 пъти (20, 21), като е важно да е аритмично. На пациента предварително се обяснява какво и как ще се прави, като самото изследване се демонстрира на ръката му с цел да бъде запознат какво е търсеното усещане на допир. Монофиламентът се натиска докато найлоновата нижка се огъне, задържа с така 1 секунда и се отстранява. Пациентът е със затворени очи и трябва да съобщи дали и колко от натисканията с монофиламента е усетил. Броят на усетените стимули се записва като цифрова оценка за сетивността за допир/натиск. Границата, под която приемаме тестът за положителен, предложена от Feldman, е 8 от 10 стимула – т.е. здравият човек трябва да усети най-малко 8 стимула. Всеки брой усетени стимули, по-малък от 8, предполага наличие на невропатия. Специално Feldman въвежда и нива на нарушение на сетивността за допир/натиск, които предлага да се използват в рамките на при прилагането на Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS): резултат 8 или повече се приема за нормален; резултат под 8 е суспектен за невропатия, като резултат 1 до 7 се приема, че показва намалена сетивност за допир/натиск и резултат 0 – загуба на сетивността за допир/натиск. Важно е да се направи разграничението между така предложения тест с монофиламент, който се препоръчва за годишен скрининг, и вариантът на тест с монофиламент който се прилага за идентифициране на стъпало в риск, където се оценява риска от развитие на улцерации, които са на свой ред усложнение на самата диабетна невропатия. Тук вече се изисква да се тества усета на повече точки от стъпалото: плантарно на нивото на 1ва, 3та и 5та глава на метатарзалните кости плюс плантарната повърхност (възглавничката) на 1ви и 3ти пръст и дорзално – между основите на 1ви и 2ри пръст (22). Независимо кой метод за изследване на протективната сетивност с монофиламент ще бъде избран от ОПЛ, във всички случаи това изследване е лесно и сравнително бързо и може да бъде част от ежедневната практика на ОПЛ при грижата им за пациентите с диабет. Въвеждането и прилагането на препоръките за ежегоден скрининг с монофиламент на стъпалата на пациентите с диабет в първичната медицинска помощ е съществено предвид факта, че ОПЛ за първа и най-честа точка на контакт на пациентите с диабет със здравната система. То би допринесло чувствително за по-навременна и адекватна диагноза на ДПНП и още по-важно – превенция на прогресията на ДПНП към диабетно стъпало и намаляване на потенциалния риск от ампутация на стъпало или части от него.

References:


1. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D: Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:136–154
2. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson Tennvall G, et al. The global burden of diabetic foot disease. Lancet 2005; 366: 1719–24
3. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, et al. Comprehensive foot examination and risk assessment. Diabetes Care 2008
4. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia 1993;36:150–154
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose controlwith sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837–853
6. Harris MI, Eastman R, Cowie C: Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. Diabetes Care 16:1446–1452, 1993
7. www.iwgdf.org
8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 3rd edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2006.
9. Amanullah Khan, Nabeea Junaid: Prevalence of diabetic foot syndrome amongst population with type 2 diabetes in Pakistan in primary care settings. JPak Med Assoc Vol.67, No.12, December2017

10. Vibha SP, Muralidhar M. Kulkarni, Kirthinath Ballala AB , Kamath A, Arun GM: Community based study to assess the prevalence of diabetic foot syndrome and associated risk factors among people with diabetes mellitus. BMC Endocrine Disorders 2018 - 18:43
11. Pham, H., Armstrong, D. G., Harvey, C., Harkless, L. B., Giurini, J. M., & Veves, A. (2000). Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: A prospective multicenter trial. Diabetes care, 23(5), 606-611.
12. McNeely MJ, Boyko E, Ahroni JH: The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration: how great are the risks? Diabetes Care 18:216–219, 1995
13. Edward j. Boyko, jessie h. Ahroni, victoria cohen, karin m. Nelson, patrick j. Heagerty Prediction of Diabetic Foot Ulcer Occurrence Using Commonly Available Clinical Information: The Seattle Diabetic Foot Study. Diabetes Care June 1, 2006 29:6 1202-1207.
14. British Diabetic Association. What Diabetic Care to Expect. London, BDA, 1990
15. American Diabetes Association. Position statement. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 1993;17:616–623
16. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2012 Global Guideline for Type 2 Diabetes
17. Българско дружество по ендокринология – под редакцията на проф. А. М. Борисова: Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет, Българско Дружество по Ендокринология 2016
18. Stevens MJ, Edmonds ME, Foster AV, Watkins PJ. Selective neuropathy and preserved vascular responses in the diabetic Charcot foot. Diabetologia. 1992 Feb;35(2):148-54.
19. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. Diabetes Care 2001;24:250–256
20. M. Rahman, S. J. Griffin, W. Rathmann and N. J. W: How should peripheral neuropathy be assessed in people with diabetes in primary care? A population-based comparison of four measures. 2003 Diabetes UK. Diabetic Medicine, 20, 368-374
21. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1994; 17: 1281-1289.
22. Boulton, Andrew J M et al. “Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists” Diabetes care vol. 31,8 (2008): 1679-85

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

# КОМБИНИРАНИ ДИАГНОСТИЧНИ МЕТДОИ ЗА СКРИНИНГ И ДИАГНОЗА НА ДИАЕТНА НЕВРОПАТИЯ В ОБЩАТА ПРАКТИКА

**Павлина Николова[1], Любима Деспотова-Толева[2], Емилия Насева[3]**
**[1] I Клиника по Вътрешни болести и Обща медицина, Медицински факултет на Тракийски Университет Стара Загора, България; [2] Медицински Факултет на Медицински Университет Пловдив, България; [3] Факултет по обществено здраве, Софийски университет**

# COMBINED DIAGNOSTIC TOOLS FOR SCREENING AND DIAGNOSIS OF DIABETIC NEUROPATHY IN PRIMARY CARE SETTING

**Pavlina Nikolova[1], Lyubima Despotova-Toleva[2], Emilia Naseva[3]**
**[1] I Department of Internal Diseases and Family medicine, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria; [2] Medical Faculty, Medical University Plovdiv, Bulgaria; [3] Faculty of Public Health, University of Sofia**

**Abstract:** There are many different clinical manifestations of diabetic neuropathy (DN), which can vary from patient to patient. Many patients may have no complains at all and only some abnormalities on regular feet check-up or vice versa – only anamnestic data with no clinical signs, but positive findings in electrophysiological testing. For more complex evaluation and increased sensitivity of diagnostic approach there have been proposed combined diagnostic tools for screening and diagnosis of DN. They are usually scoring systems and provide not only qualitative, but also quantitative assessment of patient condition and can be used also for further monitoring and follow-up. Most of those composite scores are combination of regular clinical tests for sensory or motor disfunction, but some of them also contain anamnestic questions. Thus such a combined scoring systems may be used successfully in everyday work in general practice as they are easy to use and do not require special equipment or qualification. Such tool is Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). It combines 15 anamnestic questions and clinical part with regular clinical tests. It can provide to general practitioners quick and reliable screening and can indicate which patient should undergo further detailed feed check.
**Key words:** diabetic neuropathy, combined diagnostic tools, MNSI, monofilament testing

Клиничната картина на диабетната полиневропатия (ДПНП) е изключително разнообразна. Тя може да варира от изявена сетивна и моторна симптоматика до пълна липса на клинични оплаквания и симптоми при някои от пациентите. Около половината пациентите са асимптомни и не съобщават за никакви клинични симптоми ако бъдат попитани (1). А в същото време едва в 25% случаите е налице болков синдром по типа на невропатна болка (2)**.** Ето защо поставянето на диагнозата диабетна невропатия изисква прилагането на комбинация от диагностични подходи, които да съчетаят анамнестичните данни и оплакванията на пациента тогава, когато ги има, с обективно регистрирани отклоненията. Освен това след като диагнозата диабетна невропатия е поставена, следва да се оцени

тежестта и степента на увреждане на нервните влакна и да се оцени рискът от прогресия към диабетно стъпало с възможна загуба (ампутация) на части от долния крайник. В този смисъл изглежда оправдано използването на комбинирани диагностични инструменти за скрининг и диагностика на ДПНП.

Комбинираните методи за скрининг и диагностика на ДПНП обикновено съчетават количествена оценка в няколко модула по различни критерии. Така те могат не само да очертаят границата между липса и наличие на невропатия – т.е. да се използват за скрининг, но също да дадат представа за тежестта на увреждането и да оценят риска за дадения пациент (3). Разработени са много такива оценъчни скали, при които оценката се дава като сбор от оценките на всеки модул, т.е. получава числово изражение. Така вече имаме количествена и при това – обективна оценка на тежестта на диабетната невропатия, като при някои от инсрументите на тази база можем да оценим и риска от усложнения в бъдеще. Скалите могат да включват оценка по различи сетивни модалности, оценка на моторна или вегетативна функция, могат да включват също и показатели за оценка на качеството на живот. Голяма част от скалите са валидирани, като сред най-често използваните в ежедневната практика и за научни цели са:

- Neuropathy Deficit Score (NDS) по Boulton
- Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)
- Neuropathy Total Symptom Score-6 (NTSS-6)
- Toronto Clinical neuropathy Score (TCNS)
- Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS)
- Neuropathy Impairment Score (NIS) и Neuropathy Symptom Score of lower limbs (NSS-LL)

Тези и другите подобни оценъчни скали са относително лесни за прилагане, макар и не всички да са подходящи за общата медицинска практика. От друга страна обаче те предлагат възпроизводимост на резултата и могат да се използват и за проследяване на състоянието на даден пациент във времето, а някои са подходящи и за скрининг. Въпреки това в повечето случаи тези комбинирани инструменти се използват по-скоро за различни видове обсервационни и интервенционални клинични проучвания, отколкото в ежедневната практика. Тук ще се спрем на някои от инструментите, разглеждайки ги през призмата на техния потенциал за използване в практиката на общопрактикуващите лекари.

Neuropathy Deficit Score (NDS) по Boulton. Той включва 4 модула – обективна оценка на 3 сетивни модалности и оценка на моторна функция. Изследват се вибрационен усет с 128 Hz камертон, температурна дискриминация, усет за лека болка – т. нар. pinprick sensation, и оценка на ахиловите рефлекси (4). Оценъчната система е количествена и се интерпретира както следва: 0 точки означават липса на каквото и да е отклонение; 1-2т. – клинично изявената невропатия се изключва; 3-5т. – леко изразена невропатия; 6-8т. – умерена невропатия; >8т. – тежка невропатия. NDS е лесен и относително прост за прилагане инструмент, който би могъл да бъде използван в общата практика. Той обаче включва само обективно изследване на пациента и не отчита неговите оплаквания, като например болка или някои други важни анамнестични данни, както е например историята за улцерация на стъпалото.

Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS). TCNS е комбинирана оценъчна скала, разработена първоначално като скринингов инструмент за диабетна невропатия. Състои се от три части: 1. Оценка на клинични симпотми 2. Оценка на сухожилно-надкостни рефлекси и 3. Тестове за сетивност (5). Интересното за този конкретен комбиниран оценъчен инструмент е, че той е валидиран срещу морфометрия (плътност на нервните влакна на n. suralis). Въпреки, че този инструмент е толкова надежден, той все пак остава далеч от обхвата на ежедневната дейност на общопрактикуващите лекари, тъй като включва голям брой клинични тестове и изследвания и е сравнително времеемък.

Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb (NIS-LL) Това е още по-сложна оценъчна скала за намиране и оценка на диабетна невропатия на базата на сбор от точки, вариращ от 0, което съответства на „липисва диабетна невропатия“ до 88, което отговаря на

„максимално увреждане“. Компонентите на NIS-LL са сетивност (вибрационен усет, дразнене – „pinprick“, допир, натиск, усет за позиция в пространството), рефлекси (коленни и ахилови), оценка н мускулната сила по мускулни групи (флексия и екстензия на бедрото, флексия и екстензия в коляното, дорзална флексия и плантарна екстензия в глезена, флексия и екстензия на пръстите на краката) (6). Макар и презицен, този диагностичен инструмент е също практически неприложм в общата медицинска практика.

Michigan neuropathy Screening Instrument (MNSI) Това е програма за скрининг и оценка на диабетната невропатия в амбулаторни условия, която има два етапа (7). Той е по-различен от представените по-горе инструменти, тъй като представлява съчетание на два инструмента в едно. Едната му част е анамнестичен въпросник, който се попълва от самия пациент. Другата част е клинична, прилага се непосредствено след анамнестичната и включва клинична оценка на състоянието на долния крайник. Този инструмент е сравнително лесен и бърз, не изисква специализирана квалификация и апаратура, предназначен е предимно за скриниране на големи маси пациенти в ежедневната практика не само на ендокринолози, невролози или интернисти, но и на ОПЛ. Именно по тази причина MNSI е инструментът, на който отделяме по-голямо внимание в тази статия.

Анамнестичната част на MNSI се състои от 15 анамнестични въпроса.

Въпросите са подбрани така, че да обхванат различни сетивни модалности, да регистрират болков синдром, както и да се потърси история за предишна улцерация на стъпалото, което е индикация за по-голям риск от възникване на повторна улцерация (8).

Клиничната част се прилага непосредствено след въпросника и включва оглед на краката за суха кожа, деформитети, калуси и наличие на улцерации, полуколичествено изследване на вибрационен усет с 128 Hz камертон и изследване на ахилови рефлекси.

За MNSI сборовете от точки се класифицират както следва: за въпросника – за положителен резултат се приемат 7 и повече положителни отговора. За клиничната част се приема, че сбор от повече от 2т. определя наличие на диабетна невропатия. При тази граница чувствителността на клиничната част на MNSI е 80%, а специфичността му – 95 % (7). Авторите подчертават важността на клиничния преглед и факта, че анамнестичната част не би следвало да се прилага самостоятелно, а в комбинацтя с клиничен преглед.

Прави впечатление, че описаната и валидирана от Feldlam форма на клиничната част на MSNI не съдържа оценка на протективната сетвност за допир с 10 гр. монофиламент. В същото време загубата на тази сетивност е самостоятелен рисков фактор за развитие на улцерации по стъпалото в бъдеще и по-висок риск за ампутации на стъпало или част от него. Освен това изследването с монофиламент е сред най-бързите и лесни за прилагане от ОПЛ в условията на първичната амбулаторна практика. Ето защо съществува и модифициран вариант на клиничната част на MNSI, предложена от Michigan Diabetes Research and Training Center (9) в която присъства и изследването с 10 гр. монофиламент, като така максималният брой точки е вече 10. Този вариант на клиничната част на MNSI е използван при едно изследване на Al-Geffari при 242 пациенти с тип 2 захарен диабет. Като гранична стойност на този вариант отново е прието да се смята сбор от 2,5 и повече точки, както и при оригиналния вариант, без изследване с монофиламент (10). Авторите установяват, че този вариант на MNSI регистрира честота на диабетната невропатия сравнима с тази, намерена при използването на комбинация от монофиламент и камертон и по-висока отколкото ако всеки от двата теста се използва самстоятелно. Същият вариант на клиничната част на MNSI (модифицираният, с изследване с мнонфиламент) е използвана при пациенти с тип 2 диабет, в което проучване целта е била да се изучи взаимовръзкате между антигликемичната тарапия и разпространението на диабетна невропатия сред 2368 – ма пациенти, участвали в програмата Bypass-Angioplasty-Revascularization-Investigation-2-Diabetes (BARI 2D). За гранична стойност на сбора на клиничната част отново е прието да се смята 2,5 и повече точки (11).

Базирайки се на всичо гореизложено ние смятаме MNSI (модифицираният вариант с включено изследване на протективната сетивност) за изключително подходящ за работа в условия на ежедневната грижа на ОПЛ за техните пациенти с диабет. Допълнителни изследвания биха показали специфичните особености на българската популация пациенти с диабет по отношение на чувствителност и специфичност на метода, както и взаимовръзката между находките от анамнезата и клиничния преглед и очертаване на групите пациенти с по-висок риск от развитие на диабетно стъпало.

References:


1. Scott LV, Tesfaye S. Measurement of somatic neuropathy for clinical practice and clinical trials. Curr Diab Rep. 2001;1(3):208– 215.
2. Malik RA, Veves A, Tesfaye S, et al.; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:678–684
3. Apfel SC, Asbury AK, Bril V, Burns TM,Campbell JN, Chalk CH, Dyck PJ, Dyck PJ, Feldman EL, Fields HL, Grant IA, Griffin JW, Klein CJ, Lindblom U, Litchy WJ, Low PA, Melanson M, Mendell JR, Merren MD, O'Brien PC, Rendell M, Rizza RA, Service FJ, Thomas PK, Walk D, Wang AK, Wessel K, Windebank AJ, Ziegler D, Zochodne DW, Ad Hoc Panel on Endpoints for Diabetic Neuropathy Trials. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials. J Neurol Sci 2001;189:3–5
4. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, Hann AW, Hussein A, Jackson N, Johnson KE, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a ommunity-based patient cohort. Diabet Med 2002. 19(5):377-384
5. Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy. Diabetes Care 2002. 25(11):2048-2052.
6. Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. Clin Neurophysiol 2003. 114(7):1167-1175. Meijer JW, Smit AJ, Sonderen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. Diabet Med 2002. 19(11):962-965.
7. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1994. 17(11):1281-1289.
8. Benotmane A, Mohammedi F, Ayad F, Kadi K, Azzouz A. Diabetic foot lesions: etiologic and prognostic factors. Diabetes Metab. 2000;26:113–7.
9. http://www.med.umich.edu/borc/profs/documents/svi/MNSI_patient.pdf
10. Al-Geffari, Metab. "Comparison of different screening tests for diagnosis of diabetic peripheral neuropathy in Primary Health Care setting" International journal of health sciences vol. 6,2 (2012): 127-34.
11. Pop-Busui, Rodica et al. "Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort"Journal of the peripheral nervous system : JPNS vol. 14,1 (2009): 1-13.

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

# УСЛОЖНЕНИЕ НА ПРЕДСЪРДНОТО МЪЖДЕНЕ-КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

**Невена Иванова, Медицински Университет-Пловдив, България, катедра „Урология и обща медицина“, МБАЛ „ Света Каридад“ гр. Пловдив, България**

# ATRIAL FIBRILATION COMPLICATION - A CASE REPORT

**Nevena Ivanova, Medical University-Plovdiv, Bulgaria, department of ”Urology and general medicine”, MBAL “Sveta Karidad”, Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract:** Despite good progress in the management of patients with atrial fibrillation (AF), this arrhythmia remains one of the major causes of stroke, heart failure, sudden death, systemic embolism and cardiovascular morbidity in the world. Furthermore, the number of patients with AF is predicted to rise steeply in the coming years. AF is independently associated with a two-fold increased risk of all-cause mortality in women and a 1.5-fold increase in men (Benjamin EJ, et al., 1998, Stewart S, et al., 2002, Andersson T, et al., 2013) Death due to stroke can largely be mitigated by anticoagulation, while other cardiovascular deaths, for example due to heart failure and sudden death, remain common even in AF patients treated according to the current evidence base.23 AF is also associated with increased morbidity, such as heart failure and stroke (Wolf PA, et al., 1991, Krahn AD, et al., 1995). Contemporary studies show that 20–30% of patients with an ischaemic stroke have AF diagnosed before, during or after the initial event (Kishore A, et al., 2014, Henriksson KM, et al., 2012, Grond M, et al., 2013).

**Въведение**

Предсърдното мъждене ( AF) е най-често срещата аритмия в световен мащаб. Дължи се на възникване на високочестотно електрическо възбуждение (400-600/мин.), което води до липса на ефективна предсърдна контракция (систола). Камерният отговор зависи от електро-физиологичните свойства на на AV възела, наличието на допълнителни връзки, тонуса на симпатикусовата нервна система. Обикновено част от електрическите импулси преминават в пълен безпорядък през AV възела, което води до артимични контракции на камерите с честота от 30-40уд./мин. до 200 уд./мин. Високочестотният камерен отговор скъсява времето на диастолното пълнене с намаляване на ударния обем и сърдечния дебит с последващ ретроградеен белодробен застой или оток.

Въпреки усилията, които полагат научните среди и постиженията в диагностиката и терапията на предсърдното мъждене (AF), тази аритмия остава една от главните причини за

инсулт, сърдечна недостатъчност, внезапна смърт, системен емболизъм и сърдечно-съдова заболеваемост и последваща висока смъртност и инвалидизация на големи групи от населението.

Пероралната антикоагулация (ОАС) с витамин К антагонисти (VKAs) или не-витамин К антагонистични перорални антикоагуланти (NOACs) намалява рязко смъртността при пациенти с AF (Kotecha D, et al., 2014, Hart RG, et al., 2007, Ruff CT, et al., 2014). Други интервенции, като контрол на ритъма и контрол на честотата, подобряват симптомите на AF и биха могли да съхранят сърдечната функция, но не са демонстрирали редукция на дългосрочната заболеваемост или смъртността (Kirchhof P, et al., 2013, Al-Khatib SM, et al., 2014).

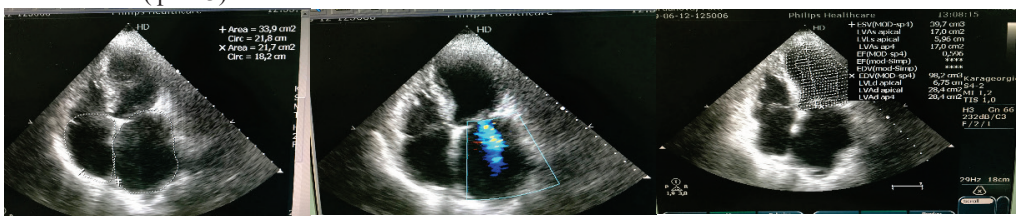
**Описание на клиничния случай**

Жена на 70г., радиационен физик, работила в йонизираща среда 23 г., II категория труд. Посещава своя общопрактикуващ лекар (ОПЛ) по повод на оплаквания от сърцебиене с давност няколко месеца, лесна умора, недостиг на въздух при леки физически натоварвания, които свързва с установена анемия- 04. 2019. При прегледа ОПЛ установява „тахи-аритмия“, регистрира ЕКГ и насочва пациентката за консултация с кардиолог. Допълнителни данни в хода на **амбулаторна консултация с кардиолог в МБАЛ „Света Каридад“:** изтръпване и болка в дясна ръка рецидивираща от 2 дни, която пациентката свързва с интензивна и продължителна физическа работа, чести епизоди на сърцебиене спонтанно преминаващо след 3-4часа, давност 1г. От статуса-увредено общо състояние, бледа кожа и видими лигавици; дихателна система-без отклонения; сърдечно-съдова система- аритмична сърдечна дейност, честота около 133 уд./мин., систолен шум на върха, АН 120/74 mmHg на лява ръка; Корем-мекоеластични стени, неболезнен, липсва хепато- и/или спленомегалия; Крайници-без отоци по подбедриците. Дясна ръка-не се палпира пулс на а. брахиалис, отслабен на а. аксиларис, студена, бледа длан и пръсти.

Придружаващи заболявания-артериална хипертония, тиретоксикоза в ремисия, състояние след транзиторна исхемична атака 2018г., желязодефицитна анемия

Изследвания от амбулаторен преглед при кардиолог: ЕКГ-тахифреквентно предсърдно мъждене, дифузни реполаризационни промени от исхемичен тип в прекордиалната серия

Ехокардиография-дилатирано ляво предсърдие с площ 21,3 кв.см. (фиг. 1), митрална регургитация втора стпен (фиг. 2), недилатирана лява камера със запазена фракция на изтласкване (фиг. 3).




Фиг. 1 фиг. 2 фиг. 3

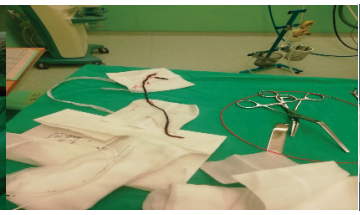
Във връзка с находката в дясна ръка, пациентката се консултира по спешност със съдов хирург, който потвърждава с ехография липса на доплер сигнал на а. брахиалис декстра-дистално.

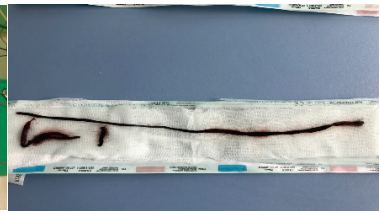
Пациетката се хоспитализира по спешност в отделение по съдова хирургия в МБАЛ „Света Каридад“ гр. Пловдив.

Предоперативно изследване на ПКК и биохимия: хемоглобин 114 g/l, еритроцити 4,5, левкоцити 15.6/10,3, тромбоцити 283, кр. Захар 7,18/5,22, уреа 8,6, креатинин 101, йонограма в норма, коагулограма в норма, ТСХ в норма

**Предоперативна консутация с кардиолог**-назначения за медикаментозен контрол на камерната честота- сърдечен глюкозид- дигоксин 0,5мг. (1амп.) i.v. и антикоагулация-нефракциониран хеаприн-5000 Е болус i.v.
**Предопертивна консултация с анестезиолог**-вливания, оценка на анестезиологичен риск ASA III
Оперативна интервенция- 1час и 30 минути, TEA a. brachialis dextra, тромб 28см. (фиг.4, фиг. 5, фиг. 6)

Фиг. 4


фиг. 5


фиг. 6

**Следоперативни назначения от кардиолог за** контрол на камерната честота със сърдечен глюкозид-дигоксин перорално- 0,125мг. (1/2т.) всеки ден с контролна ЕКГ и следене на хемодинамика (артериално налягане), антикоагулация с нефракциониран хепарин-инфузия с мониториране АРТТ-над 120 сек., след което нискомолекулярен хепарин-надропарин калций 2х0,6s.c, орален антикоагулант назначен от съдов хирург-аценокумарол по схема със застъпване с контрол на протромбиново време и INR, венозни вливания, антибиотик, обработка на хирургичната рана
ЕКГ преди дехоспитализацита-нормофреквентно предсърдно мъждене с перисистиращи реполаризационни промени от исхемичен тип в прекордиална серия
**Терапия за дома назначена от кардиолог/съдов хирург-** съгласно европейските ръководни правила за поведение при предсърдно мъждене от 2016г. се оцени риска от инсулт (CHA2DS2-VASc, 6 т.) и риска от кървене (HASBLED, 2т.), продължи се Аценокумарол 4мг.-по схема (назначена от съдов хирург). Поради труден комлайънс и достигане задоволителни терапевтични нива с контрол на протромбиново време и INR, след 1 месец се премина към лечение с не-витамин К антагонистичен перорален антикоагулант (назначен от кардиолог)- дабигатран 2х150мг., след изчислен eGFR (в норма). Контрол на съпътстващите заболявания-антихипертензивна терапия с Периндоприл/амлодипин 10/5 мг. 1т. вечер, контрол на камерния отговор с Бизопролол 5мг. 1т. сутрин, метаболитна терапия втора линия с триметазидин 35мг. 2х1т. В планов порядък се препоръча коронарна ангиография с оглед изключване на коронарна артериална болест, като подлежаща етиологична причина за ритъмното нарушение.

**Заключение**

Системният тромбоемболизъм е част от усложненията на предсърдното мъждене.
Добре снетия и пълен физикален статус е задължително условие за достигане до правилната диагноза. За оптимален диагностично-терапевтичен резултат са необходими мултидисциплинарен подход и работа в екип. Ръководните правила улесняват избора на лечебна стратегия и дават сигурност, но не отменят индивидуалната отговорност.

**Библиография**

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 1998;98:946–952
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. Am J Med 2002;113:359–364.

3. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM,Edvardsson N, Poci D. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term casecontrol study. Eur Heart J 2013;34:1061–1067
4. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991;22:983–988.
5. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. Am J Med 1995;98:476–484
6. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2014;45:520–526.
7. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, Edvardsson N, Terent A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. Int J Stroke 2012;7:276–281.
8. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrmann M, Wachter R, Rosin L, Kirchhof P. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. Stroke 2013;44:3357–3364.
9. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, Lip GY, Coats AJ, Andersson B, Kirchhof P, von Lueder TG, Wedel H, Rosano G, Shibata MC, Rigby A, Flather MD, Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet 2014;384:2235–2243.
10. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857–867.
11. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955–962.
12. Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P,Wegscheider K. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. Am Heart J 2013;166:442–448.
13. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ, Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Ann Intern Med 2014;160:760–773.

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

# ПОВИШАВАНЕ НА ОСВЕДОМЕНОСТТА НА ОБЩОПРАКТИКУВАЩИЯ ЛЕКАР ОТНОСНО МЪЖКИЯ ИНФЕРТИЛИТЕТ

**Тодор Горанов, Димитър Калинов, Жан Читалов, Иван Дечев Любима Депотова-Толева**

**Катедра по Урология и Обща медицина, Факултет по Медицина, Медицински университет Пловдив**

# RISING THE KNOWLEDGE OF THE GENERAL PRACTITIONER ABOUT MALE INFERTILITY

**Todor Goranov, Dimitur Kalinov, Jan Chitalov, Ivan Dechev, Lyubima Despotova-Toleva,**

**Department of Urology and General medicine, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv**

**Abstract**

**Introduction: Infertility is a major health problem affecting 10-15 per cent of couples. Male factor contributes to almost 50 per cent of the infertile cases.**

**Materials and methods: Fifty English-language articles were selected in total and analyzed.**

**Results: The literature search shows that there are no articles in Bulgarian about male infertility and worldwide the problem is not widely discussed.**

**Conclusion: The review shows that the information about male infertility in general practice is very sufficient not only in Bulgaria. The textbooks for general practitioners are not sufficient. There is a need of making standardized diagnostic algorithm for the needs of the general practice.**

**Keywords: male infertility, general practice, general practitioner**

## Въведение

Инфертилитетът е невъзможност на сексуално активна двойка да постигне зачеване при непротектиран полов контакт в продължение на една година. Засегнати са средно между 15-20 процента от сексуално активните двойки.[WHO 2000]. С термина вторичен

инфертилитет се означава състоянието, при което двойката вече има 1 бременност, независими заедно или по отделно, но не успява да осъществи втора.
Мъжкият фактор за инфертилитет се открива в около 50 процента от случаите. Изолираният мъжки инфертилитет е около 30 процента, а ко-контрибуция към женският се открива в 20 процента [Winters 2014]. Патологии водещи до инфертилитет са: вродени аномалии, инфекции на урогениталният тракт, съдови аномалии, ендокринни заболявания, неоплазии. Едно от най-честите заболявания е варикоцеле като е установена по безспорен начин връзката на фертилитетните промени при пациенти с Varicocele, съобразно локализация и степен на заболяването.[Chitalov 2016].
Основният проблем при инфертилните двойки е, че това води до значително психическо натоварване и стрес. От своя страна те могат да доведат до различни писхични заболявания или до разтрогване на взаймоотношенията между партньорите.
Семейните лекари имат водеща роля в ранното диагностициране на патологията. Правилният подход и корелация със съответни специалист, както и оказаната подкрепа от страна на общопрактикуващият лекар може да доведе до своевременно разрешаване на проблема.

Цел

Целта на представената част от проучавне е да се повиши осведомеността на ОПЛ относно мъжкия инфертилитет.

Материали и методи

За целта на настоящето проучване се направи систематичен преглед на българска и англо-езична литература относно информираността на общопрактикуващите лекари при пациенти с мъжки фактор за инфертилитет. Определени бяха комбинации от ключови думи (мъжки инфертилитет, скрининг, обща практика, общопрактикуващ лекар), въз основа на които се извърши търсене в основни доказани изчерпателни и точни научни медицински бази данни (PubMed, Web of Science, Elsevier). Използвана бе тристепенна селекция от трима независими изследователи (съавтори на настоящата статия) по имена на статии, резюмета и пълнотекстови статии.

Резултати

Настоящият труд е част от дисертационен труд на тема: Мъжки фактор за инфертилитет – скрининг в общата медицинска практика.
Вследствие на описания в „Методи“ начин за селекция бяха избрани за анализ 50 пълнотекстови статии на английски език, от които като релевантни се приеха 10 материала . Проведеният анализ на тези научни статии показва, че ролята на общопрактикуващия лекар в ранното откриване/диагностиката на мъжкия инфертилитет е широко проучвана и обсъждана. Въпреки, че семейният лекар е първият, с когото двойката споделя, за справянето с проблема в първичната практика има ограничена информация [Chambers 2019]. Към женското здраве от много години се проявява висок медицински интерес, но в последно време интересът на изследователите към клиничната значимост на мъжкото здраве/андрология започна да се повишава.[Wijesinha 2003] Темата за мъжкия фактор за инфертилитет се разработва предимно във високо развитите страни като Австралия, САЩ и Канада. Откриват се научни публикации за ролята на общата практика и от Индия и Австрия. Общопрактикуващите лекари в Австралия до голяма степен са разработили диагностичен план, който се внедрява в ежедневната практика. Снемането на задълбочена репродуктивна и сексуална анамнеза се следва от обща медицинска и хирургична такава, начина на живот, фамилна анамнеза и системен преглед [Katz 2017].

| Таблица 1. Основни аспекти на физикалния преглед: |
|---|
| **Физикален преглед**<br><br>• **Височина, тегло**<br>• **Вторични полови белези:**<br>  • **Окосмяване: лице, тяло, аксили, пубис**<br>  • **Мускулна маса**<br>  • **Разпределение на мазнините**<br>• **Гинекомастия**<br>• **Абдомен и ингвинална област: белези от предходни операции**<br>• **Пенис: позиция на меатуса**<br>• **Скротум:**<br>  • **Размер на тестисите, консистенция, локализация, наличие на маси**<br>  • **Епидидими: уплътнения, кисти, задебеления**<br>  • **Спермална връв: Варикоцеле** |

Именно провеждането на консултация от страна на общопрактикуващия лекар, фокусирана върху тези основни моменти, съществено би допринесло за своевременно откриване на потенциални репродуктивни проблеми.

Планът показва препоръчителните стъпките в процеса на изясняване на фактора за инфертилит при двойката. Освен това, голямо внимание се обръща на изследването на еякулат, както и на откриването на евентуална хламидийна инфекция, които според чуждестранните автори са сред първите необходими изследвания в доболничната помощ.
Обсъждан е и въпросът относно необходимостта от насочване на пациента към специалист уролог/андролог, в кой момент и при какви обстоятелства. Според резултатите от проучване извършено в Дания през 2017г, около 80% от двойките ненужно се препращат към специалист като по този начин се налагат излишни изследвания или хоспитализация [Van der Pluijm-Schouten 2017]. Това се дължи от една страна на недостатъчната увереност на пациентите в общопрактикуващите им лекари, а от друга – на сравнително редките случаи на репродуктивни проблеми в общата практика. Последното можем да обясним с факта, че повечето двойки прибягват директно към специализирана помощ, вместо да споделят на семейният лекар. Също така значение има и това, че когато пациентите са насочени към специалист, те са с по-високи очаквания относно необходимостта от преглед и допълнителни изследвания . Освен всичко това не трябва да се забравя и психическатата подкрепа, която ОПЛ трябва да осигури на двойката.
Проведеното проучване не открива български научни публикации, насочени към проблемите на мъжкия инфертилитет и неговото ранно откриване в общата практика. До голяма степен националната програма за женско здравеопазване покрива първите стъпки в диагностика на евентуален женски фактор за инфертилитет, но липсва за мъжкия такъв. В част от монографиите и учебниците за ОПЛ има засегнати избрани урологични аспекти, но те не са достатъчни, за да придобият българските общопрактикуващи лекари достатъчно теоритични знания и практически умения в областта на мъжкия инфертилитет, възможностите за неговото ранно откриване и лечение.

Опитът на автора от работата му с общопрактикуващи лекари и пациенти показва, че има недостатъчна информираност по този важен проблем. Повечето от пациентите се насочват директно към специалист уролог/андролог без да бъде направен опит за диагностика. Съществуват високо информативни изследвания, които могат да се осъществят в първичната медицинска помощ. Амбулаторно извършената спермограма е крайъгълен камък. Нивата на серумен тестостерон и фоликуло-стимулиращ хормон (FSH) откриват 99% от ендокринните аномалии при мъже с „меки“ тестиси и количество на сперматозоидите <1 млн/мл. [Brugh 2003]. Едва след снемане на задълбочена анамнеза и получаване на резултатите пациентите могат да бъдат насочени към специалист. Това би спестило излишни посещения, би намалило броя на издаваните направления към съответния специалист.

## Заключение

Анализирането на избраните литературни източници на ангийски език показва,че проблемът с мъжкия фактор за инфертилитет е значим за общопрактикуващите лекари. Сред авторите се наблюдава опит за изготвяне на алгоритъм за подход към мъже с инфертилитет, но той не единен и се основава предимно на собствен опит или проучвания на различните лекари-изследователи. В българската научна и медицинска литература проблемът не е застъпен, което от своя страна пречи на българските общопрактикуващи лекари да имат на разположение и при необходимост достоверна, базирана на доказателства, научна информация, въз основа на която те усъвършенстват провеждането на консултация със своите пациенти по този деликатен проблем, да постигат информирано съгласие и вземат необходимите решения. Поради тези причини общопракуващият лекар препраща мъжете към специалист уролог/андролог още в началото на диагностичния процес. Това показва необходимостта от повишаване осведомеността на ОПЛ относно мъжкия фактор за инфертилитет, както и от изготвяне на скринингов, диагностичен и терапевтичен подход към проблема.

## Бибилиография


1. Andersen B., Eidner P., Hagensen D., Lomborg S. - Opportunistic screening of young men for urogenital Chlamydia trachomatis infection in general practice , Scandinavian Journal of Infectious Diseases, Volume 37, 2005, Pages 35-39

2. Brugh V.M, Matschke M., Lipshultz L – Male factor infertility. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003 Sep;32(3):689-707.

3. Chambers G. M., Harrison C, Raymer J, Raymer A., Britt H, Chapman M, Ledger W, Norman R. - Human Reproduction, Volume 34, Issue 11, November 2019, Pages 2173–2183,

4. Chitalov J.R. – Varicocele and fertility degree. PhD dissertation 2016

5. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C., Tournaye H – European Association of Urology guidelines on male infertility. Arnheim, The Netherlands, 2015.

6. Katz D. J., Teloken P., Shoshany O – Male infertility – the other side of the equation. Aust Fam Physician 2017 Sep;46(9):641-646.

7. Van der Pluijm-Schouten H.W. ,Hermens R.P,Van Heteren C.F., Schers H.J, Schleedoorn M.J., Arkenbout M., Maassen P.W., Kremer J.A.M, Nelen W. - General practitioners' adherence to work-up and referral recommendations in fertility care - Human Reproduction, Volume 32, Issue 6, June 2017, Pages 1249–1257,

8. Winters BR, Walsh TJ, The epidemiology of male infertility, Urol Clin North Am, 2014 41(1): 195-204

9. Wijesinha S - Male Reproductive Health--What Is the GP's Role? Aust Fam Physician 2003 Jun;32(6):408-11.

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

# АЛЕРГИЧЕН РИНИТ – ЕТИОЛОГИЯ, ЕПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛАСИФИКАЦИИ

**Светлан Дерменджиев, Владимир Божилов**
**Секция по професионални заболявания и токсикология**
**Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет,**
**Медицински университет-Пловдив**
**vladimir.bojilov@mu-plovdiv.bg**

# ALLERGIC RHINITIS – ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, CLASSSIFICATIONS

**Svetlan Dermendzhiev, Vladimir Bozhilov**
**Section of Professional Diseases and Toxicology**
**Second Internal Medicine Department, Faculty of Medicine,**
**Medical University-Plovdiv, Bulgaria**

**Резюме/Abstract**

Алергичният ринит е най-често срещаното в практиката алергично заболяване. Голямото разнообразие от етиологични фактори и патофизиологични механизми са причина за различията във фенотипната и ендотипна изява на болестта. Коморбидитетът на заболяването, и особено установената асоциация между алергичния ринит и бронхиалната астма, са обстоятелства, които също оказват влияние върху протичането на ринита и затрудняват постигането на ефективен терапевтичен контрол. Ето защо, изучаването на етиологията и патогенезата са от ключово значение за лечението на алергичиния ринит.

Allergic rhinitis is the most common allergic disease in clinical practice. The great diversity of etiological factors and pathophysiological mechanisms are the leading cause for the different endotypical and phenotypical manifestations of the disease. The allergic rhinitis comorbidity and more specifically the association found between it and bronchial asthma are the circumstances affecting the clinical presentation of the allergic rhinitis ,hindering the achievement of an efficient therapeutic control. Hence studying the etiology and pathogenesis of the allergic rhinitis have a key role in its treatment

**Ключови думи/ Key words**

алергичен ринит, епидемиология, етиология, патогенеза, класификация
allergic rhinitis, epidemiology, etiology, pathogenesis, classification

**Цел**

Цел на настоящия обзор е да представим на широкия спектър от специалисти-алерголози, оториноларинголози, педиатри, пулмолози, имунолози, интернисти, както и на общопрактикуващите лекари в най-обобщен вид съвременните схващания по ключови елементи на заболяването : дефиниция, етиология, патогенеза, класификации.

**Материали и методи**

За постигане на поставената цел е използван и анализиран голям набор от публикации по темата в реферирани международни бази данни. Използвани са данни и от редица официално възприети в клиничната практика международни и национални документи и консенсуси, сред които се открояват :

- Класификация на АР според работната група на Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) initiative в сътрудничество със Световната здравна организация (2001)
- II Национален консенсус за диагностика и лечение на алергични ринити, 2002
- Подход към алергичния ринит и импактът му върху астмата (джобно ръководство за лекари и медицински сестри), 2001
- EAACI position paper on Rhinosinusitis (EPOS), 2005
- European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps,2012
- Официално утвърдени в практиката въпросници за оценка качеството на живот, тежестта на заболяването и др.

**Определение**

Алергичният ринит (АР) е хронично, рецидивиращо, неинфекциозно възпаление на носната мукоза в резултат на IgE-медиирана алергична реакция. [1]
Болестта засяга между 10 и 30% от населението и честотата й непрекъснато расте в световен мащаб. АР е рисков фактор за развитие на астма. Той често съпътства синузита, носната полипоза, серозния отит при малки деца, инфекциите на горните дихателни пътища, нарушенията на съня.
АР, в зависимост от тежестта си, има съществен ефект върху качеството на живот на пациентите. Болестта повлиява психическото им състояние, нарушава социалните им връзки, има значима икономическа тежест не само за отделния пациент и неговото семейство, но и за обществото като цяло.[3]
Мениджмънтът на АР се състои от обучение на пациентите, оздравяване на околната среда, медикаментозно лечение и имунотерапия.
АР е най-често срещаната форма на неинфекциозните ринити.

**Епидемиология**
Разпространението на АР сред възрастните е между 10 и 30%, а при децата достига до 40%. Епидемиологични проучвания сочат, че честотата на болестта непрекъснато нараства. По данни на СЗО 400 милиона души страдат от АР. Според Центъра за контрол и превенция на болестите в САЩ честотата на АР е от 3 до 19%, като през 1996 г. са регистрирани 23.7 милиона души с АР. Като цяло болестта засяга между 30 и 60 милиона души годишно. При децата се среща по-често при момчетата, но с годините съотношението се изравнява. В 80% от случаите АР се развива преди 20-ата година. АР е причина за 16.7 милиона посещения в лекарски кабинети годишно. В Европа по данни от European Community Respiratory Health Survey честотата на АР е между 4 и 32%. По данни на проучване у нас от началото на 2011 г. честотата на алергичния ринит е между 30 и 40%.

Честотата на заболяването варира от 10 до 25% от общата популация (ARIA workshop report). В детско –юношеската възраст това е най-честото алергично заболяване, като честотата му при децата на 13-14 г. е от 15 до 40% (по данни на ISAAC study).

**Епидемиология за САЩ**

Алергиите са шестата водеща причина за хронично заболяване в САЩ.

Най-малко 35.9 млн. американци имат сезонен алергичен ринит (сенна хрема).[29][31]

**Епидемиология за Европа**

Според данни на Европейската пациентска федерация по алергични заболявания (EFANET) от 2008 г., повече от 80 млн. души в Европа имат някаква форма на алергично заболяване, което се равнява на около 1 от всеки 6 в Европейския съюз.

В своя публикация от 2008 г. Европейската глобална мрежа (GA²LEN) за алергии и астма заявява, че алергичните заболявания са най-честото хронично заболяване в Европа и тяхното разпространение нараства непрекъснато [30]

Димитров В. и колектив (2002 г) отбелязват, че за последните 20 години алергичните болести в България са се увеличили 3 пъти, като алергичният ринит е достигнал 20% (над 1 млн. болни), а бронхиалната астма – 9% (около 700 хил. болни).

**Класификации на ринитите:**

- алергичен
- неалергичен (идиопатичен, вазомоторен)
- лекарствено-индуциран
- неалергичен с еозинофилия (NARES)
- густаторен ринит (gustatory rhinitis)
- атрофичен

**Рискови фактори за развитието на АР**

- семейната обремененост с алергични състояния
- повишеното ниво на общите IgE в ранна възраст
- повишените нива на специфични IgE, доказани с кожни или серологични проби

**Най-честите алергени, отговорни за сенсибилизацията при АР са:**

- кърлежите на домашния прах
- плесените
- животински епители и насекоми (предизвикващи целогодишни оплаквания)
- растителните полени – тревни, дървесни, от плевели (отговорни за сезонните оплаквания)

**Етиологичнифактори**

Алергени

Студен въздух

Хормонални:

- Хипотиреоидизъм
- Акромегалия
- Бременност

Медикаменти:

- Аспирин
- β блокери
- Резерпин
- ACE инхибитори
- Контрацептиви
- Наркотици (кокаин)

- Емоции

По отношение сенсибилизацията на пациентите с алергичен ринит най-важна се оказва ролята на микрокърлежите и алергените от „домашните любимци“ :

- Домашните микрокърлежи и хлебарките са най разпространените алергени и са отговорни за 80% от положителните кожно-алергични проби [24][25]
- Сред притежателите на домашни животни:[12]
  - котка 62%[23]
  - куче 54%

**Патогенеза**

АР, заедно с алергичната бронхиална астма, спада към т.нар. атопични болести. Атопията е генетично обусловено състояние при което организмът произвежда специфични IgE в по-големи количества. IgE се свързват с мембраната на ефекторните клетки (главно мастоцити)[27] в прицелните органи. Този процес се развива при първата среща на организма със съответния алерген и се нарича сенсибилизация. В резултат на това, мастоцитите в носната мукоза при повторна среща с алергена го разпознават, дегранулират и освобождават както предварително синтезирани медиатори – хистамин, химаза, кининогеназа, хепарин, така и новообразувани – простагландин D2, цистенил левкотриени.[7] Последните се освобождават и от еозинофилите, базофилите, макрофагите и предизвикват едем, ринорея, хипертрофия на мукозата, секреция на мукус, вазодилатация и назална обструкция. Дразненето на сензорните нерви води до сърбеж, кихане и увеличаване на конгестията. Описаната ранна фаза на алергичната реакция е последвана от т.нар. късна, която започва 4-8 часа след срещата с алергена и се отличава с конгестия, задно носно стичане, свръхчувствителност на носната лигавица към неспецифични дразнители на околната среда, нарушение на обонянието. Честите и повтарящи се срещи с алергена поради инфилтрация на лигавицата с възпалителни ефекторни клетки понижават необходимото количество от него за развитие на алергична реакция.[8]

Имунологичните характеристики на алергичния ринит са свързани с отделяните от Th-2 цитокини – IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 и GM-CSF.[28] Ключова роля в процеса на алергичното възпаление има IL- 4, който „дирижира“ синтеза на IgE, струпването на еозинофилите и мукусната продукция. [7]

От друга страна, IL-8 е отговорен за миграцията на неутрофилите. Именно затова се провеждат изследвания на различни медикаменти за въздействието им върху тези два цитокина.[17][18]

АР е част от т.нар. "алергичен марш" – последователна проява на трите големи атопични болести (дерматит, ринит и астма) от ранна детска до зряла възраст. Той е най-често срещаната алергична болест [9]

**Концепция за „Единен дихателен път - една болест“** [21][22]

От началото на новото столетие особено внимание се отделя на добре известната връзка между горните и долни дихателни пътища. Днес се приема, че над 80% от астматиците имат ринит и 10-40% от хората с ринит страдат от астма [10]

У нас при 70% от астматиците се установява ринит, а честотата на астмата при пациенти с АР е 21%

Тези факти лежат в основата на виждането за общата болест на единния дихателен път, въпреки някои съществени различия между ринита и астмата. [14]

**Съвременна класификация на заболяването**

**Фиг.1**

Етиологична класификация на ринитите

(Класификация на ринитите по The National Rhinitis Classification Task Force, 1999 N=975)[2]

Първите основани на доказателства насоки за класификация, диагностика и лечение на алергичния ринит - "Алергичният ринит и връзката му с астмата" (ARIA) представят нова класификация на болестта, основана на тежестта и честотата на симптомите: [16]

- Лек интермитентен
- Лек персистиращ
- Умерен/тежък интермитентен
- Умерен/тежък персистиращ

Съвременната класификация на алергичния ринит се основава на заключенията на създалата концепцията ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma initiative – класификация на експертна група специалисти в сътрудничество със Световната здравна организация от 2001г.) експертна група учени.

Предлаганата класификация (виж табл. 1) замества предишната, според която в зависимост от времето на поява на оплакванията, болестта се разделя на сезонна и целогодишна.

Докато сезонните форми се дължат на чувствителност към полени и плесени, то целогодишните са резултат на сенсибилизация към битови алергени – микрокърлежи на домашния прах, плесени, инсекти (хлебарки).

Основните причини за промяната на класификацията са свързани с честотата на проявите : [4]

**1.** В някои случаи наличието на полени и плесени може да има целогодишен вместо сезонен характер. [11]

**2.** Проявите на битовата сенсибилизация може да не са с целогодишен характер, а само в определени периоди на годината.

Тежестта и продължителността на симптомите на АР са различни при различните пациенти, поради което новата класификация е с предимно клинико - терапевтична насоченост. Тежък персистиращ е ринитът, когато оплакванията са непълно контролирани, въпреки адекватното (ефективно, безопасно и приемливо) медикаментозно лечение съобразно приетите насоки.

Важен момент в предлаганата нова класификация е обвързване на тежестта на болестта не само със степента на проява на основните клинични симптоми, но и с наличието на допълнителни психически нарушения, влошаване на всекидневните професионални и учебни дейности, нарушение на съня, пълноценното използване на свободното време за спорт, социални връзки и почивка.[5][6] В предлаганата класификация нарушението на качеството на живот на пациентите с АР заема важно място при определяне на тежестта на страданието.

**Заключение**

Анализът на публикуваните в литературата данни ни дават основание да приемем, че :

- алергичният ринит е най-честото алергично заболяване
- етиологията на АР е разнообразна
- патофизиологичните механизми също се отличават с разнообразие
- в клиничната практика се използват няколко класификации, като акцентът се поставя върху съвременното схващане и разбиране за заболяването като персистиращо алергично възпаление и болест на „единния дихателен път“

**Книгопис**


1. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378(9809):2112-2122.
2. Corren J, Baroody FM, Pawankar R. Allergic and non-allergic rhinitis. In: Adkinson NF Jr., Bochner BS, Burks AW, et al., eds. In: *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2013:chap 42.
3. Lamb, C.E., Ratner, P.H., Johnson, C.E. et al, Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions from an employer perspective. Curr Med Res Opin. 2006;22:1203–1210.
4. Kessler, Almeida, D.M., Berglund, P. et al, Pollen and mold exposure impairs the work performance of employees with allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;87:289–295.
5. Burton, Conti, P.J., Chen, C.Y. et al, The impact of allergies and allergy treatment on worker productivity. J Occup Environ Med. 2001;43:64–71.
6. Nathan, R.A. The burden of allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2007;28:3–9.
7. Abbas, A.K., Lichtman, A.H. Immediate hypersensitivity. in: A.K. Abbas, A.H. Lichtman (Eds.) Cellular and molecular immunology. 5th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia; 2005:432–452.
8. Walden, S.M., Proud, D., Bascom, R. et al, Experimentally induced nasal allergic responses. J Allergy Clin Immunol. 1988;81:940–949.
9. Connell, J.T. Quantitative intranasal pollen challenges. III. The priming effect in allergic rhinitis. J Allergy. 1969;43:33–44.
10. Solomon, W.R., Weber, R.W., Dolen, W.K. Common allergenic pollen and fungi. in:

C.W. Bierman, D.S. Pearlman, G.G. Shapiro et al, (Eds.) Allergy, asthma, and immunology from infancy to adulthood. WB Saunders Company, Philadelphia; 1996:93–114.

11. Chew, G.L., Higgins, K.M., Gold, D.R. et al, Monthly measurements of indoor allergens and the influence of housing type in a northeastern US city. Allergy. 1999;54:1058–1066.
12. Arbes, S.J. Jr., Cohn, R.D., Yin, M. et al, Dog allergen (Can f 1) and cat allergen (Fel d 1) in US homes: results from the national survey of lead and allergens in housing. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:111–117.
13. Togias, A., Naclerio, R.M., Proud, D. et al, Studies on the allergic and nonallergic nasal inflammation. J Allergy Clin Immunol. 1988;81:782–790.
14. Bousquet, J., Van Cauwenberge, P., Khaltaev, N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:S147–S336.
15. Shapiro, P.A. Effects of nasal obstruction on facial development. J Allergy Clin Immunol. 1988;81:967–971.
16. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Position paper: allergen standardization and skin tests. Allergy. 1993;48:S48–S82.
17. Ciprandi, G., Pronzato, C., Passalacqua, G. et al, Topical azelastine reduces eosinophil activation and intercellular adhesion molecule-1 expression on the nasal epithelial cells: an antiallergy activity. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:1088–1096.
18. Wilson, A.M., O'Byrne, P.M., Parameswaran, K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2004;116:338–344.
19. Benson, M., Strannegård, I.-L., Strannegård, Ö et al, Topical steroid treatment of allergic rhinitis decreases nasal fluid $T_h2$ cytokines, eosinophils, eosinophil cationic protein, and IgE but has no significant effect on IFN-g, IL-1b, TNF-a, or neutrophils. J Allergy Clin Immunol. 2000;106:307–312.
20. Kaszuba, S.M., Baroody, F.M., deTineo, M. et al, Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. Arch Intern Med. 2001;161:2581–2587.
21. Corren, J., Manning, B.E., Thompson, S.F. et al, Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:415–419.
22. Weber, R.W. Weaving a blanket to protect the entire airway: the goal of comprehensive therapy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;93:407–408.
23. Wood, R.A., Chapman, M.D., Adkinson, N.F. et al, The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. J Allergy Clin Immunol. 1989;83:730–734.
24. Van den Bemt, L., van Knappen, L., de Vries, M.P. et al, Clinical effectiveness of a mite allergen-impermeable bed-covering system in asthmatic mite-sensitive patients. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:858–862.
25. Horak, F., Matthews, S., Ihorst, G. et al, Effect of mite-impermeable mattress encasinfs and an education package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study –24 months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe. Clin Exp Allergy. 2004;34:1220–1225.
26. Incaudo, G.A., Takach, P. The diagnosis and treatment of allergic rhinitis during pregnancy and lactation. Immunol Allergy Clin N Am. 2006;26:137–154.

27. Pawankar, R., Yamagishi, S., Yagi, T. Revisiting the roles of mast cells in allergic rhinitis and its relation to local IgE synthesis. Am J Rhinol. 2000;14:309–317.

28. Terada, N., Hamano, N., Hohki, G. et al, The potential role of interleukin-13 in eosinophilic inflammation in nasal mucosa. Allergy. 1998;53:690–697.

29. Hayden, M.L. Allergic rhinitis (a growing primary care challenge) . J Am Acad Nurse Pract. 2001;13:545–554.

30. Ceuppens, J. Western lifestyle, local defenses and the rising incidence of allergic rhinitis. Acta Otorhinolaryngol Belg. 2000;54:391–395.

**31.** American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *The Allergy Report*. Available at: www.theallergyreport.org/reportindex.html.

**За кореспонденция :**

Пловдив, 4002

Бул. «Васил Априлов» 15А

Медицински университет

д-р Владимир Божилов

e-mail : vladi_v_b@abv.bg

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

# КЛИНИЧНА КАРТИНА, ФОРМИ И СОЦИАЛНО-ИКОНОМИЧЕСКИ ИЗМЕРЕНИЯ НА АЛЕРГИЧНИЯ РИНИТ

**Светлан Дерменджиев, Владимир Божилов**
**Секция по професионални заболявания и токсикология,**
**Втора катедра по вътрешни болести, Медицински факултет,**
**Медицински университет-Пловдив**

# CLINICAL MANIFESTATION, FORMS AND SOCIAL-ECONOMIC ASPECTS OF ALLERGIC RHINITIS

**Svetlan Dermendzhiev, Vladimir Bozhilov**
**Section of Professional Diseases and Toxicology,**
**Second Department of Internal Medicine , Faculty of Medicine,**
**Medical University-Plovdiv, Bulgaria**
**vladimir.bojilov@mu-plovdiv**

**Резюме/Abstract**

Персистиращото алергично възпаление на носната лигавица, което се явява отличител патофизиологичен белег на заболяването често води до изразеност на симптомите и влоша качеството на живот на пациентите. Големият размер на преките и непреки разходи свързан лечението и контрола на заболяването са други фактори, които са от голямо значение и да основание да го определим като „болест на нашето време“.

The persistent allergic inflammation of the nasal mucosa, being the distinctive pathophysiologi feature of the disease often leads to more pronounced symptoms and deteriorating of patients' qual of life. The substantial overall cost of the direct and indirect expenses regarding the treatment and control of the disease is another major socially important factor proving the definition of aller rhinitis as "A disease of our time

**Ключови думи/Key words**

алергичен ринит, клинични форми, клинична картина, социална значимо allergic rhinitis, clinical forms, clinical presentation, social impact

**Цел**

Цел на настоящия обзор е да направим преглед на клиничната картина, клиничните форми социално-икономическите измерения на заболяването. Разглеждат се важни аспекти качеството на живот на страдащите от алергичен ринит пациенти.

**Материали и методи**

За постигане на поставената цел сме прегледали и анализирали голям набор от публикации реферирани международни бази данни по проблема. Използвани са и данни от реди официално възприети в клиничната практика международни и национални документи консенсуси, сред които се открояват :

- Класификация на АР според работната група на Allergic Rhinitis and its Impact on Asth (ARIA) initiative в сътрудничество със Световната здравна организация (2001)
- II Национален консенсус за диагностика и лечение на алергични ринити, 2002
- Подход към алергичния ринит и импактът му върху астмата (джобно ръководство лекари и медицински сестри), 2001
- EAACI position paper on Rhinosinusitis (EPOS), 2005
- European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps,2012
- Официално утвърдени в практиката въпросници за оценка качеството на живот, тежес на заболяването и др.

**Клинична картина**

Алергичният ринит е алергично възпаление на носната лигавица, което се характеризира със следните симптоми:[1]

- ринорея
- кихане
- сърбеж в носа
- назална конгестия
- постназален дрип

**Фигура 1**
**Класификация на алергичния ринит според продължителността и изразеността на клиничните симптоми**

На фигурата по-горе е представен коментирания вариант на съвременната класификация на заболяването, в която се откроява продължителността на симптомите и тяхното отражение върху качеството на живот на пациентите.

**Честота и характеристика на симптомите**

Според телефонно проучване в САЩ сред 2 500 души с АР, към най-честите прояви на заболяването - запушване на носа, сърбеж в носа и очите, сълзене, отделяне на секрет от носа, кихане, главоболие, се прибавят и редица психически симптоми : умора, раздразнителност, безпокойство, депресия, неудовлетвореност, стеснителност, отпадналост, нарушение на бодростта, способността за концентрация и мотивацията.[1][2]
Назалната конгестия често води до нарушения на съня. 57% от възрастните и 88% от децата с АР имат проблеми със съня, включително нощни събуждания, които водят до умора през деня, сънливост и намалени познавателни способности. Към това при децата често се прибавят нарушения на обучението, поведението и вниманието. Чести последици на алергичния ринит са социалната изолация, ограничението на различни дейности, посещенията на приятели, невъзможността за престой на открито или в затворени пространства.
Самолечението с антихистамини без рецепта често е причина за сънливост и допълнително нарушение на познавателните и моторни способности.

**Социална значимост и икономическа тежест на заболяването**
Проучване на честотата и социално-икономическата тежест на астмата и АР у нас установява следните данни за нарушението на качеството на живот и непреките разходи, представени в таблица 1. [3][5]

**Таблица 1.**
Нарушение на показателите за качеството на живот при пациенти с АР

| **Показател** | **% от пациентите АР** | **дни/годишно** | **дни/пациент** |
|---|---|---|---|
| Отсъствие от работа | 8.2 | 1 611 | 1.5 |
| Нарушение на спортните дейности | 9.2 | 4 737 | 4.5 |
| Нарушение на домашните дейности | 10.0 | 3 709 | 3.5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Нарушение на социалните контакти | 11.4 | 3 655 | 3.5 |
| Нарушено използване на свободното време | 10.8 | 3 942 | 3.7 |
| Нарушение на почивката/съня | 22.5 | 9 814 | 9.3 |

Болните с АР използват средно два или повече медикамента. Те имат 2 пъти по-големи разходи за лекарства и 1.8 пъти повече посещения в лекарски кабинети. В САЩ преките разходи за АР са нараснали от $ 2.7 през 1995 г. на $7.3 милиарда през 2002 г. Непреките разходи през 2002 г. са били $4.28 милиарда. Към това се прибавят 3.5 милиона загубени работни дни и 2 милиона дни отсъствия от училище годишно.[3][5] [6]

**Заключение**

Анализът на публикуваните в литературата данни ни дават основание да приемем, че : [29]

- клиничните прояви на заболяването могат да бъдат интермитентни и персистиращи
- когато заболяването не се диагностицира навреме и не бъде поставено под адекватен контрол, то може да се превърне в сериозен проблем за пациентите като влошава качеството на техния живот
- социалната значимост и икономическа тежест на заболяването са големи, особено за пациентите в икономически неравностойно положение и за държавите с ограничен финансов ресурс

**Книгопис**


1. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378(9809):2112-2122.
2. Corren J, Baroody FM, Pawankar R. Allergic and non-allergic rhinitis. In: Adkinson NF Jr., Bochner BS, Burks AW, et al., eds. In: *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2013:chap 42.
3. Lamb, C.E., Ratner, P.H., Johnson, C.E. et al, Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions from an employer perspective. Curr Med Res Opin. 2006;22:1203–1210.
4. Kessler, Almeida, D.M., Berglund, P. et al, Pollen and mold exposure impairs the work performance of employees with allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;87:289–295.
5. Burton, Conti, P.J., Chen, C.Y. et al, The impact of allergies and allergy treatment on worker productivity. J Occup Environ Med. 2001;43:64–71.
6. Nathan, R.A. The burden of allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2007;28:3–9.

7. Abbas, A.K., Lichtman, A.H. Immediate hypersensitivity. in: A.K. Abbas, A.H. Lichtman (Eds.) Cellular and molecular immunology. 5th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia; 2005:432–452.

8. Walden, S.M., Proud, D., Bascom, R. et al, Experimentally induced nasal allergic responses. J Allergy Clin Immunol. 1988;81:940–949.

9. Connell, J.T. Quantitative intranasal pollen challenges. III. The priming effect in allergic rhinitis. J Allergy. 1969;43:33–44.

10. Solomon, W.R., Weber, R.W., Dolen, W.K. Common allergenic pollen and fungi. in: C.W. Bierman, D.S. Pearlman, G.G. Shapiro et al, (Eds.) Allergy, asthma, and immunology from infancy to adulthood. WB Saunders Company, Philadelphia; 1996:93–114.

11. Chew, G.L., Higgins, K.M., Gold, D.R. et al, Monthly measurements of indoor allergens and the influence of housing type in a northeastern US city. Allergy. 1999;54:1058–1066.

12. Arbes, S.J. Jr., Cohn, R.D., Yin, M. et al, Dog allergen (Can f 1) and cat allergen (Fel d 1) in US homes: results from the national survey of lead and allergens in housing. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:111–117.

13. Togias, A., Naclerio, R.M., Proud, D. et al, Studies on the allergic and nonallergic nasal inflammation. J Allergy Clin Immunol. 1988;81:782–790.

14. Bousquet, J., Van Cauwenberge, P., Khaltaev, N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:S147–S336.

15. Shapiro, P.A. Effects of nasal obstruction on facial development. J Allergy Clin Immunol. 1988;81:967–971.

16. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Position paper: allergen standardization and skin tests. Allergy. 1993;48:S48–S82.

17. Ciprandi, G., Pronzato, C., Passalacqua, G. et al, Topical azelastine reduces eosinophil activation and intercellular adhesion molecule-1 expression on the nasal epithelial cells: an antiallergy activity. J Allergy Clin Immunol. 1996;98:1088–1096.

18. Wilson, A.M., O'Byrne, P.M., Parameswaran, K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2004;116:338–344.

19. Benson, M., Strannegård, I.-L., Strannegård, Ö et al, Topical steroid treatment of allergic rhinitis decreases nasal fluid $T_h2$ cytokines, eosinophils, eosinophil cationic protein, and IgE but has no significant effect on IFN-g, IL-1b, TNF-a, or neutrophils. J Allergy Clin Immunol. 2000;106:307–312.

20. Kaszuba, S.M., Baroody, F.M., deTineo, M. et al, Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. Arch Intern Med. 2001;161:2581–2587.

21. Corren, J., Manning, B.E., Thompson, S.F. et al, Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:415–419.

22. Weber, R.W. Weaving a blanket to protect the entire airway: the goal of comprehensive therapy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;93:407–408.

23. Wood, R.A., Chapman, M.D., Adkinson, N.F. et al, The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. J Allergy Clin Immunol. 1989;83:730–734.

24. Van den Bemt, L., van Knappen, L., de Vries, M.P. et al, Clinical effectiveness of a mite

allergen-impermeable bed-covering system in asthmatic mite-sensitive patients. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:858–862.

25. Horak, F., Matthews, S., Ihorst, G. et al, Effect of mite-impermeable mattress encasinfs and an education package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study –24 months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe. Clin Exp Allergy. 2004;34:1220–1225.

26. Incaudo, G.A., Takach, P. The diagnosis and treatment of allergic rhinitis during pregnancy and lactation. Immunol Allergy Clin N Am. 2006;26:137–154.

27. Pawankar, R., Yamagishi, S., Yagi, T. Revisiting the roles of mast cells in allergic rhinitis and its relation to local IgE synthesis. Am J Rhinol. 2000;14:309–317.

28. Terada, N., Hamano, N., Hohki, G. et al, The potential role of interleukin-13 in eosinophilic inflammation in nasal mucosa. Allergy. 1998;53:690–697.

29. Hayden, M.L. Allergic rhinitis (a growing primary care challenge) . J Am Acad Nurse Pract. 2001;13:545–554.

30. Ceuppens, J. Western lifestyle, local defenses and the rising incidence of allergic rhinitis. Acta Otorhinolaryngol Belg. 2000;54:391–395.

31. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *The Allergy Report*. Available at: www.theallergyreport.org/reportindex.html.

**За кореспонденция :**
Пловдив, 4002
Бул.Васил Априлов 15А
Медицински университет
д-р Владимир Божилов
e-mail : vladi_v_b@abv.bg

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

# САРКОЗИН В УРИНАТА-НОВА ВЪЗМОЖНОСТ КАТО ПОНТЕНЦИАЛЕН БИОМАРКЕР ЗА РАННОТО ОТКРИВАНЕ И КЛИНИЧНОТО ПРОТИЧАНЕ НА КАРЦИНОМА НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА

**Димитър Делков(1),Любка Йоаниду(2),ЙорданкаУзунова(2), ИванДечев(1),Десислав Томов(3)**

**1.Катедра по Урология и Обща медицина-МУ Пловдив**
**2.Катедра по Химия и Биохимия-МУ Пловдив**
**3.Технологичен център за спешна медицина гр.Пловдив**

# SARCOSINE IN URINE-A NEW POSSIBILITY FOR POTENTIAL BIO-MARKER FOR EARLY DETECTION AND CLINICAL PROGRESSION OF PROSTATE GLAND CANCER

**Dimitar Delkov(1),Lyubka Ioanidu(2),Yordanka Ouzunova(2), Ivan Dechev(1), Desislav Tomov(3)**

**1 .Department of Urology and general medicine- Medical University Plovdiv**
**2.Department of Chemistry and Biochemistry –Medical University Plovdiv**
**3.Techological center for emergency medicine Plovdiv**

**Abstract:** Prostate gland cancer is one of the most common cancers and it takes the second place in Europe and USA among the oncological reasons for death in men.The risk factors are age,heredity and ethnical origin.The absence of specific simptoms leads to late diagnosis in which case the treatment is not effective.At the moment PSA(prostate specific antigen)is usually used in practise as a biomarker for screening and early detection of prostate gland cancer .The normal levels in serum are 0-4 ng/ml .But this marker is an organspecific, but not a tumorspecific.The increased levels in serum are not always connected with malignant tumor,they can be caused even by benign changes in the prostate gland.For different kind of screening it is recommended to make DRE(digital rectal investigation), investigation of PSA-levels and ultrasound of the prostate

gland .In 20 % of cases of PSA-negative pacients (not increased levels )prostate gland cancer is detected .For that reason the searching of new biomarkers is very important for early detection and clinical development of the disease.Prostate gland cells produce a lot of aminoacids (sarcosine,uracil,cinurenine,levcine)and metabolites and they are very often detected with increased levels in patients with Prostate cancer ,mostly in urine.

Chromatographic methods are the most appropriate for detecting of aminoacids and metabolites produced by prostate gland cells ,mostly in urine.The most common of them is sarcosine.

The act of detecting of aminoacids and metabolites of prostate gland cancer cells in urine and their increased levels is a new possibility for using them as biomarkers for early detection of prostate gland cancer and clinical progression of the disease.

**Keywords:** Prostate gland cancer,oncometabolites,sarcosine

Простатният карцином е един от най-често диагностицираните карциноми и е втори по честота в Европа и САЩ за раковообусловена смъртност при мъжете.Най-често засяга мъжете над 50 годишна възраст като се смята,че 80 процента от мъжете над 80 годишна възраст и 90 процента от мъжете над 90 годишна въраст имат простатен карцином.Всяка година в Европа се регистрират около 190 000 нови случаи и повече от 50 000 смъртни случаи.(Boyle P,2004;Duncan ME, 2010).

По-високата честота на простатният карцином при мъжете в по-напреднала възраст се явява по-голям проблем за виоско развитите и индустриализирани страни ,в които и застаряващото население представлява по-голям процент .В по-слабо развитите страни делът му е едва около 4 %,в индустриализираните страни той вече представлява около 15 % от злокачествените заболявания при мъжа(Parkin DM 2001).

Специфични симптоми за заболяването почти липсват,което затруднява ранното откриване и възможността за адекватно лечение,което пък от своя страна води до по-лоша прогноза и по-малка преживяемост на пациентите.В клиничната практика днес като основен диагностичен маркер се използва простатно-специфичния антиген(PSA),чийто референтни стойности в серума са 0-4 ng/ml .(Fillela X and Foj L 2015).Този биомаркер е органо специфичен ,но не и туморо специфичен,което означава,че неговите повишени стойности не винаги са свързани с раково заболяване,а могат да бъдат обусловени и от други доброкачествени промени в простатната жлеза.Не малък е и процента на случаите при които PSA е в референти граници ,а се открива рак на простатата.Ето защо за провеждането на различен вид скрининг се препоръчва неговите стойности да се интерпретират заедно с данните от дигиталното ректално изследване и ехографското изследване на простатната жлеза(Saini S, 2016). Тези ограничения на настоящите подходи доведоха до усилено насочване на вниманието върху молекулни биомаркери, за да се усъвършенства откриването на ПК и стратификацията на индивидуалната прогноза или рискът от авансиране. Отделни метаболитни характеристики на простатната жлеза са известни отдавна, но изграждането на по-разширен метаболомен профил на ПК е все още в много ранен и едва прохождащ етап. През последното десетилетие метаболомиката се утвърди като новопоявил се и многообещаващ метод, свързан с откриването на биомарери за ПК.
Метаболомните проучвания могат да обхващат конкретен разбор от един или малка група метаболити, свързани със специфичен обменен път. Тези метаболити могат да бъдат

индикатор за отделни функционални нарушения в метаболитните пътища, засегнати от различни патологични състояния включително и при пациенти с простатен карцином.

Метаболомен анализ на Sreekumar A.et all(2009)върху аминокиселини в урина на бипсично позитивни и биопсично негативни пациенти откроява саркозина като потенциален биомаркер при простатен карцином.(Sreekumar A.et all 2009).Анализът е проведен с високо чувствителни методи,съчетаващи течна или газова хроматография с мас детекция.Това изследване предизвиква широка дискусия в научните среди и поставя въпроса за използването на саркозина в урината като потенциален биомаркер за ранното откриване и прогнозирането на клиничното протичане на простатния карцином.

До момента саркозина стои в основата на много метаболомни анализи,които имат за цел да определят неговото количество в урината при пациенти с доказан простатен карцином и негативни такива и ролята му като самостоятелен биомаркер или съчетан в панел с други аминокиселини .

**Цел.** Целта на настоящето пилотно проучване е да се определи промяната в количеството на отделените от клетките на простатния карцином в урината аминокиселини ,най-вече саркозин и възможността да се използва като биомаркер за ранното откриване и клинично протичане на заболяването.

**Материали и методи.** Изследвана е промяната в количеството на отделената от клетките на простатния карцином в урината аминокиселина саркозин, както и възможността той да се използват като биомаркер за ранното откриване и прогнозиране на клиничния ход на заболяването. В пилотоното изследване са включени 60 пациенти стратифицирани в 2 групи.Група А включва 30 пациенти с доказан простатен карцином без извършено хирургично или друг вид лечение и контролна група Б-30 здрави пациенти ,без ракови или други хронични заболявания и без патология на простатната жлеза.Всички те са хоспитализирани в Клиника по Урология към УМБАЛ “Св.Георги“гр.Пловдив за периода октомври 2018-март 2019 година.

Изследвана е първа сутрешна урина на пациентите,която се подлага на анализ за съдържание на саркозин. Установяването на нивата на посочената аминокиселина в урината се извършва с хроматографски методи с различен тип детекция.В конкретния случай това се осъществява чрез:

-Хроматографска система за BETX DIONEX ULTIMATE 3000(Thermo Scientific)

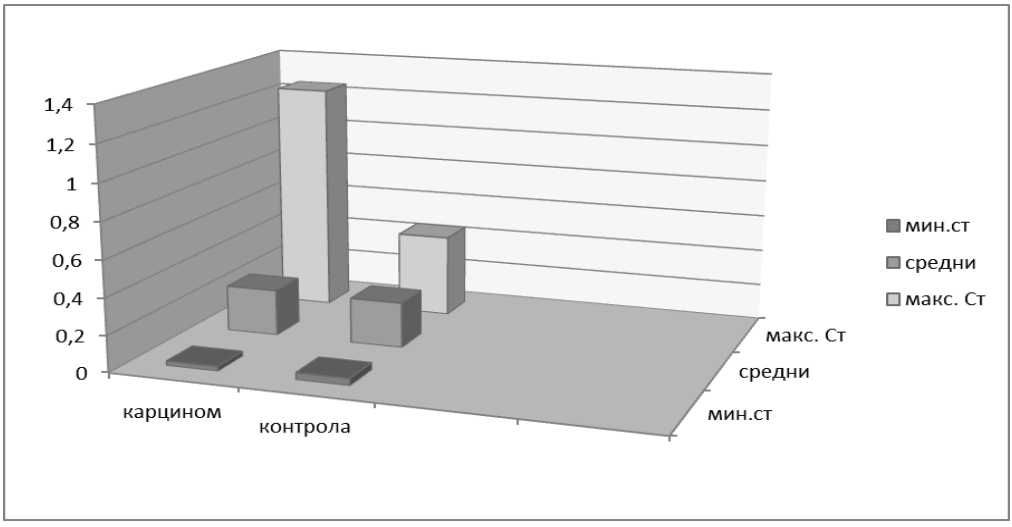
-Масдетектор TSQ QUANTUM ACCESS MAX(Thermo Scientific)с електроспрей йонизация

-Дериватизацията се провежда при Ph 9 и в излишък на разтвор на данзил хлорид,за 30 минути при температура 60 градуса.Данзилираните аминокиселини са успешно разделени при градиентно елуиране със скорост 0,7ml/min и съотношение фаза А(0,1 % воден разтвор HCOOH) / фаза Б(60% ацетонитрил) 15/85 до А/Б 34/66 на 10 минута.

**Резултати.** Средната възраст на пациентите беше 66(50-80)години.Група А включва 30 пациенти с хистологично верифициран карцином на простатата чрез биопсия на простатата,но без да са претърпяли хирургично хирургично или друг вид лечение.Контролната група Б включва 30 здрави мъже,без установена патология на простатната жлеза.

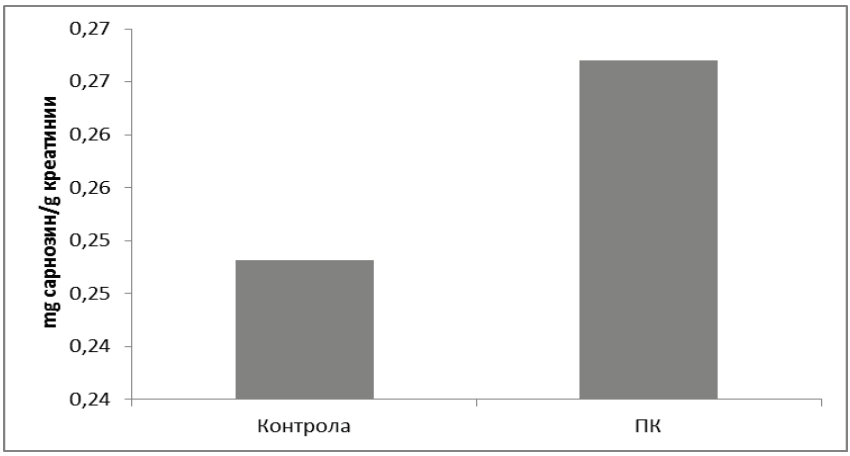
Пробите от урина от всички пациенти са подложени на хроматографски анализ. Резултатите са нормализирани спрямо креатинин определен по метод на Jaffe.Изчислиха се максималната,минималната и средната стойност на саркозин в урината на двете изследвани групи пациенти .

Сравнението на резултатите е направено с MannUitney U тест и показа, че при пациенти с доказан простатен карцином и тези от контролната група не се установяват сигнификанти разлики в минималните и максималните стойности на саркозин(Фиг.1)




**Фигура 1. Максимални и минимални стойности на саркозин при група с доказан простататен карцином и контролна група.**

При сравнение на контролната група с групата на простатен карцином не се установи сигнификантна разлика и в средните стойности на саркозин (Фиг.2)




**Фигура 2. Средни стойности на саркозин при контролна група и група ПК.**

**Дискусия.**

Наличието на метаболити,които се получават в резултат на патологичните процеси в раковите клетки дава нова насока за ранното откриване на патологичните промени в простатната жлеза и тяхната правилна интерпретация би спомогнала за проследяването на клиничното протичане на простатния карцином.За първи път за ролята на саркозин като потенциален биомаркер при простатен карцином се споменава в публикация на Sreekumar A et all през 2009 гоина,когато след метаболомно профилиране с използване на течна хроматография-масспектрометрия се установяват шест метаболита(саркозин,урацил,кинуренин,левцин,пролин и глицерол 3 –фосфат),които показват по-високинива при туморна прогресия в сравнение с доброкачествена простатна тъкан.Изследвани са тъканни проби от простатната жлеза след биопсия,плазма и урина.От тях урината се оказва най-подходяща поради лесното вземане на пробите и високото съдържание на метаболити.От тях саркозина е с най-изразени различия.(Sreekumar A et all 2009).През 2010 година Jentzmik F et all отново сравняват нивото на саркозин в урината на над 100 пациенти с доказан простатен карцином с контролна група негативни такива и не установяват статистически значима разлика.(Jentzmik F et all 2010).

Резултатите от нашето пилотно изследване не показват сигнификантно повишение на максималните и минималните стойности на саркозина при групата с доказан простатен карцином и контролна такава(фиг.1).Отново липсват ясно разграничими промени и в средните стойности на саркозина изследвани при двете групи пациенти(фиг.2).Интерес представляват и други онкометаболити като левцин,изолевцин,ГАМК,тирозин,алфа-аланин,бета-аланин,етаноламин,кинуренин,които се установяват в сигнификантни количества в урината и могат да се оценят заедно със саркозин ,както и да се интерпретират съвместно с простатно-специфичния антиген.

**Заключение**.Определянето на саркозин в урината поражда засилен интерес и е възможно да даде нова насока в ранната дигностика ,клиничното протичане и прогнозата на

карцинома на простатната жлеза,но е недостатъчно за използването му като самостоятелен биомаркер.

## Библиография

1.Boyle P,Ferlay J,Cancer incidence and mortality in Europe 2004,Ann Oncol 2005;6:481-488

2.Duncan ME,Goldacre MJ,Mortality trends for benign prostatic hyperplasia and prostate cancer in English populations 1979-2006 BJU Int 2010 ;107:40-45

3.Filella X.and Foj L.,Emerging biomarkersin the detection and prognosis of prostate cancer,Clin Chem Lab Med ,53(7):963-973(2015)

4.Jentzmik F., Stephan C, Miller K, et al. Sarcosine in urine after digital rectal examination fails as a marker in prostate cancer detection and identification of aggressive tumors. Eur Urol. 2010;58:12–18.

5.Parkin DM,Bray Fl,Devesa SS.Cancer burden in the year 2000:The global picture.Eur J Cancer 2001;37 S4-66

6.Saini S., PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers, Cell Oncol (Dordr). April ; 39(2): 97–106 (2016)

7.Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. Nature. 2009;457:910–914. and Supplemental data.

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

# СПЕЦИФИЧНИ ФОРМИ НА ХИПЕРТОНИЯ-ДЕФИНИЦИИ, ПРОГНОЗА И ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД

**Невена Иванова, Медицински Университет-Пловдив, България, катедра „Урология и обща медицина“, МБАЛ „ Света Каридад“ гр. Пловдив, България**

# SPECIFIC FORMS OF HYPERTENSION-DEFINITIONS, PROGNOSIS AND THERPEUTIC APPROACH

**Nevena Ivanova, Medical University-Plovdiv, Bulgaria, department of ”Urology and general medicine, MBAL “Sveta Karidad”, Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract:** Hypertension is defined as office systolic blood pressure (SBP )values ≥140 mmHg and/or diastolic BP (DBP) values ≥90 mmHg. Auscultatory or oscillometric semiautomatic or automatic sphygmomanometers are the preferred method for measuring BP in the doctor’s office. These devices should be validated according to standardized conditions and protocols. Out-of-office BP measurement refers to the use of either home monitoring blood pressure (HBPM) or ambulatory monitorin blood pressure (ABPM), the latter usually over 24 h. It provides a larger number of BP measurements than conventional office BP in conditions that are more representative of daily life. Although the prevalence varies between studies, white-coat hypertension can account for up to 30 - 40% of people (and >50% in the very old) with an elevated office BP. It is more common with increasing age, in women, and in non-smokers. white-coat hypertension have increased adrenergic activity,a greater prevalence of metabolic risk factors, more frequent asymptomatic cardiac and vascular damage, and a greater long-term risk of new-onset diabetes and progression to sustained hypertension and left ventricle hypertrophy (LVH). Masked hypertension can be found in approximately 15% of patients with a normal office BP. Masked hypertension is associated with dyslipidaemia and dysglycaemia, hypertension-mediated organ damage (HMOD), adrenergic activation, and increased risk of developing diabetes and sustained hypertension. Treatment may be considered in white-coat hypertensive people with a higher cardiovascular (CV) risk profile, such as those with HMOD. In masked hypertension, lifestyle changes are recommended to reduce CV risk, with regular follow-up, including periodic out of office BP monitoring.

**Keywords:** hypertension, white-coat hypertension, masked hypertension, CV risk, HMOD

Хипертонията се означава, като стойност на систолно АН ≥140 mmHg и/или диастолно АН ≥90mmHg.

За нуждите на ежедневната клинична практика се използва индиректен начин на измерване на АН, чрез стетоскоп и сфигмоманометър или автоматичен апарат.

Факторите повлияващи АН са многобройни и трябва да се отчитат при измерването на АН, което да е съобразно установените препоръки. Значимо е и трябва да се взима под внимание

влиянието на вегетативната нервна система, приемът на кофеин, алкохол, студ, стрес, сърдечна честота, дишане. Изотоничните физически натоварвания водят до повишаване на САН, а изометричните до повишаване на ДАН. Стойности САН над 195mmHg по време на физически усилия са силен предиктор за АХ, а понижаването за ИБС.

***Измерване на офисно артериално налягане***

Офисното АН представлява измереното от лекар по време на преглед.

***Измерване на АН извън офиса*** може да се осъществи чрез амбулаторно мониториране на кръвното налягане (АВРМ) през деня-обикновено за 24 часа или домашно мониториране на кръвното налягане (НВРМ) (Myers MG, et. al., 2010). Така получените данни са по-достоверни, тъй като измерванията се извършват в обичайните ежедневни условия.

***Домашно мотириране на артериалното налягане***

Домашното АН е средната стойност от всички измервания на АН, извършени с полуавтоматичен апарат за минимум 3 дни, за предпочитане 6-7 последователни дни преди всяко клинично посещение. Измерванията трябва да са сутрин и вечер в спокойно помещение след 5 минути почивка, в седящо положение на пациента с опора на гърба и ръката. Във всяка сесия трябва да бъдат направени две измервания с интервал 1-2мин. (Parati G et. al, 2008).

В зависимост от нивата на измереното АН в офиса, амбулаторията и в дома се определят дефиниции за артериална хипертония. (табл. 1)

**Таблица 1. Дефиниции за хипертония, в зависимост от нивата на офисното, амбулаторното и домашното кръвно налягане** (изт. ESC guidelines 2018)

| **Категория** | **САН (mmHg)** | | **ДАН (mmHg)** |
|---|---|---|---|
| Офисно АН | ≥140 | и/или | ≥90 |
| Амбулаторно АН | | | |
| През деня (или в будно състояние), средно | ≥135 | и/или | ≥85 |
| През нощта (или по време на сън), средно | ≥120 | и/или | ≥70 |
| 24часа, средно | ≥130 | и/или | ≥80 |
| Домашно АН, средно | ≥135 | и/или | ≥85 |

*Дефиниции и основни понятия, свързани с измерването на АН*

**„Хипертония на бялата престилка“**- повишено АН само по време на преглед при нелекувани пациенти.

**„Маскирана хипертония**“- АН е нормално при преглед, а е повишено при измерване с НВРМ или АВРМ при нелекувани пациенти

**„Истинска нормотония“**- офисните и извън-офисните измервания на АН са нормални

**„Постоянна хипертония“-** офисните и извън-офисните измервания на АН са абнормни.

„**Ефект на бялата престилка“-** разликата между най-високото офисно и най-ниското извън-офисно АН при хипертонията на бялата престилка при лекувани и нелекувани пациенти

**„Маскирана неконтролирана хипертония“-** офисното АН е добре контролирано, но домашното или амбулаторното АН е повишено при лекувани пациенти.

**„Неконтролирана хипертония на бялата престилка“** офисното АН е повишено, а домашното или амбулаторното АН е добре контролирано при лекувани пациенти

**„Постоянна неконтролирана хипертония“** - офисното и домашното или амбулаторното АН са неконтролирани при лекувани пациенти

***Хипертонията на бялата престилка*** достига до 30-40% от хората (и >50% при тези в напреднала възраст) с повишено офисно АН. Наблюдава се по-често с увеличаване на възрастта, при жени, при непушачи и при първа степен хипертония, като честотата на органните увреждания е по-малка.

Рискът от сърдечно-съдови събития при хипертония на бялата престилка е също по-нисък, отколкото при постоянна хипертония (Clement DL, et. al.,2003, Huang Y, et. al., 2017, Briasoulis A, et. al., 2016). В сравнение с истинските нормотоници, пациентите с хипертония на бялата престилка имат повишена адренергична активност (Grassi G, et. al., 2007), по-голяма честота на метаболитни рискови фактори, по-често безсимптомно сърдечно и съдово увреждане, по-голям дългосрочен риск от поява на диабет и прогресиране до постоянна хипертония и ЛКХ (Mancia G, Bombelli, M.,et. al, 2009). Свързана е с по-висок сърдечно-съдов риск когато е изолирана систолна хипертония и при по-стари пациенти, (Asayama K., et., al. 2017) и най-вероятно не е клинично безвредна. (Banegas JR et al., 2018).

В сравнение с нормотензивните хора, хипертонията на бялата престилка е свързана с повишена честота на метаболитни нарушения и риск от развитие на диабет тип 2, трайна хипертония и безсимптомно органно увреждане, което води до повишен риск риск от сърдечно-съдови събития (Banegas JR, et al., 2018, Cuspidi C, et al., 2015, Mancia G, et al., 2009, Tientcheu D, et al., 2015).

На тези пациенти се препоръчват промени в начина на живот, целящи намаляване на сърдечно-съдовия риск и редовно проследяване с периодично мониториране на АН извън офиса.

Лекарствено лечение може да се вземе предвид при лица с данни за органно увреждане или с висок или много висок сърдечно-съдов риск.

***Маскирана хипертония*** се регистрира при около15% от пациентите с нормално офисно АН (Mancia G, Fagard R, et. al. 2013). Диагностицирането на маскирана хипертония е предизвикателно, тъй като повечето програми за скрининг за хипертония използват офисно измерване на АН, което е нормално при тези лица. Маскираната хипертония е по-честа при по-млади, отколкото при по-стари индивиди и при тези с офисно АН в граничния хипертоничен диапазон (т.е. 130–139/80–89 mmHg). Тя се среща рядко при хора с офисно АН <130/80 mmHg. По-честа е при млади хора, мъже, пушачи, физически активни, със затлъстяване, диабет, CKD, фамилна анамнеза за хипертония и високо-нормално АН (Mancia G, Fagard R, et al.. 2013).

При маскираната хипертония има повишено адренергично активиране с последващи дисгликемия, повишен риск от развитие на диабет, постоянна хипертония и огранни увреждания (Bobrie G., et al., 2008, Lurbe E,et al., 2005, 3. Mancia G, Facchetti R, et al., 2006). Според данни от метаанализи, рискът от CV събития е значително по-висок в сравнение с нормотония, близък или по-голям от този при постоянна хипертония (Banegas JR, et al., 2018, Mancia G, Facchetti R, et al., 2006, Bobrie G, et al., 2004, Fagard RH, et al., 2007, Franklin SS, et al., 2013, Lurbe E, et al., 2002). Установен е повишен риск от CV и бъбречни събития при диабет, особено когато покачването на АН настъпва през нощта (Fagard RH, Cornelissen VA, 2007, Lurbe E, Redon J, 2002).

**Терапия**

За сега няма клинично проучване, което специфично да изследва дали терапията на маскираната хипертония може да доведе до подобрение на сърдечносъдовата прогноза при тези пациенти. Европейското кардиологично дружество препоръчва да се има предвид антихипертензивна терапия, тъй като такива пациенти са с повишен риск от субклинично хипертензивно органно увреждане и влошена сърдечносъдова прогноза (ESC guidelines, 2013).

Терапевтичната стратегия трябва да включва начална оценка за наличие на допълнителните рискови фактори и промяна в начина на живот, съгласно приетите препоръки за поведение при артериална хипертония от 2018г. При липса или недостатъчен

резултат, се назначава медикаментозна терапия, въпреки липса на данни за ефектите ѝ от рандомизирани клинични проучвания.

**Маскирана неконтролирана хипертония**

Дефинира се когато офисното АН е контролирано до препоръчваните таргетни стойности, но е повишено и следователно неконтролирано според извън-офисните му (Banegas JR, et al., 2014). Базирани на регистри проучвания в Испания информират, че се среща при 30% от лекуваните хипертензивни пациенти (Banegas JR, et al., 2014), по-често при наличие на коморбидности, като диабет и бъбречна увреда, както и при лицата с най-висок риск.

По-често се открива лош контрол на нощните налягания отколкото на дневните.

**Терапия**

При маскирана хипертония се препоръчват промени в начина на живот, целящи понижение на сърдечно-съдовия риск и редовно проследяване, включително периодично мониториране на извън-офисното АН. Лекарствено лечение трябва да се вземе предвид с цел нормализация на извън-офисното АН, на базата на прогностичното значение на извънофисните повишения на АН.

За сега няма данни от изпитвания за клиничен изход при пациенти с маскирана неконтролирана хипертония, но като се има предвид високия им сърдечно-съдов риск, трябва да се пристъпи към повишаване на лечебните дози с цел по-добър контрол на офисното и извън-офисното АН (Banegas JR, et al., 2014).

**Библиография**


1. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. Hypertension 2010;55:195–200.
2. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering T, Redon J, Revera M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens
2008;26:1505–1526.
3. ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2018
4. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E, Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med 2003;348:2407–2415.
5. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. J Hypertens 2016;34: 593–599.
6. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C, Arenare F, Mancia G. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. Hypertension 2007;50:537–542.
7. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. J Hypertens 2009;27:1672–1678
8. Asayama K, Li Y, Franklin SS, Thijs L, O'Brien E, Staessen JA. Cardiovascular risk
associated with white-coat hypertension: con side of the argument. Hypertension 2017;70:676–682.
8. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodriguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. N Engl J Med 2018;378:1509–1520.
9. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. Hypertension 2005;45:493–498.
10. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension 2006;47:846–853.
11. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion
JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. JAMA
2004;291:1342–1349.

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

# РЕЗИСТЕНТНА ХИПЕРТОНИЯ

**Невена Иванова, Медицински Университет-Пловдив,
катедра „Урология и обща медицина“,
МБАЛ „Света Каридад“ гр. Пловдив, България**

# RESISTANT HYPERTENSION

**Nevena Ivanova, Medical university-Plovdiv,
department of ”Urology and general medicine“,
MBAL “Sveta Karidad”, Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract:** Hypertension is a socially significant disease. Hypertension is defined as resistant to treatment when the recommended treatment strategy fails to lower office systolic blood pressure and diastolic blood pressure values to <140 mmHg and/or <90 mmHg, respectively, and the inadequate control of blood pressure is confirmed by ambulatory or home blood pressure monitoring in patients whose adherence to therapy has been confirmed. appropriate lifestyle measures and treatment with optimal or best-tolerated doses of three or more drugs. The recommended treatment strategy should include a diuretic, typically an angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE) or an angiotensin receptor blocker (ARB), and a calcium channel blocker (CCB). Reasons for resistant hypertension are large gains in weight, excessive alcohol consumption, high sodium intake, intake of vasopressor or sodium-retaining substances, drugs prescribed for conditions other than hypertension, obstructive sleep apnoea (usually, but not invariably, associated with obesity), undetected secondary forms of hypertension. Effective treatment combines lifestyle changes (especially the reduction of sodium intake), discontinuation of interfering substances, and the sequential addition of antihypertensive drugs to the initial triple therapy. Addition of low-dose spironolactone or if not tolerated eplerenone, amiloride,c a higherdose thiazide/thiazide-like diuretic, or a loop diuretic or bisoprolol or doxazosin.

**Keywords:** resistant hypertension, lifestyle changes addition of antihypertensive drugs to the initial triple therapy.

Артериалната хипертония (АХ) е социално значимо заболяване. Независимо от напредъка в диагностиката и лечението в последните години в световен мащаб се увеличава броят на хората с артериална хипертония, с усложнения вследствие на лошия контрол, както и смъртността от сърдечносъдови събития.

Хипертонията се дефинира като резистентна на лечение, когато препоръчваната стратегия на лечение, включваща промени в начина на живот и 3 антихипертензивни медикамента от различни класове (диуретик плюс АСЕи/АРБ и калциев антагонист) не успява да понижи стойностите на офисното систолно артериално налягане (САН) и диастолно артериално налягане (ДАН) до <140 mmHg и/или съответно <90 mmHg. Недостатъчният контрол на АН се потвърждава с амбулаторно или домашно мониториране при пациенти с потвърдено придържане към терапията.

По-често се наблюдава при възрастни, особено >75 години, със затлъстяване и прекомерен прием на готварска сол. Пациентите с резистентна хипертония имат по-висок

риск от органни увреждания и преждевременни сърдечно-съдови събития (Daugherty SL,et al., 2012).

Пациентите нерядко са с придружаващи органни увреждания като левокамерна хипертрофия, хронична бъбречна патология, захарен диабет и атеросклеротични съдови заболявания.

**Причини за вторичната резистентна хипертония** могат да бъдат първичен алдостеронизъм (Mantero F, et al., 2007), атеросклеротична реноваскуларна болест, сънна апнея, феохромоцитом, аортна коарктация, болест на Cushing, хиперпаратиреоидизъм.

Установени са ***лекарства и вещества****, които могат да доведат до повишено АН и съответно лош контрол на АХ*- перорални контрацептиви (особено съдържащите естроген водят до хипертония до около 5% от жените, обикновено лека), симпатомиметични средства (напр.деконгестанти-фенилефрин хидрохлорид, нафазолин хирдрохлорид), нестероидни противовъзпалителни лекарства, еритропоетин, стероиди (напр. преднизолон и хидрокортизон), имуносупресори (циклоспорин А), някои онкологични лекарства (бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб), кокаин, амфетамини и анаболни стероиди, билкови средства (ефедра) и др.

*Псевдорезистентна хипертония*

Преди да се приеме, че пациентът има резистентна хипертония е необходимо изключване на причини за псевдорезистентна:

- лошо придържане към терапията - ≤50% от пациентите оценени чрез мониториране на лекарствената терапия и е пряко свързано с броя на изписаните таблетки (Gupta P, et al., 2017)
- феномен на бялата престилка (офисното АН е повишено, но при амбулаторно или домашно се установява добър контрол )
- неправилно измерване на офисното АН, включително използване на прекалено малки за обиколката на ръката маншети и калциноза на брахиалната артерия, особено при по-възрастни.

Честа причина за псевдорезистентна хипертония е и терапевтичната инерция на лекаря- използване на недостатъчни дози или нерационални комбинации от антихипертензивни лекарствени средства.

**Диагностиката** на резистентна хипертония преминава през следните етапи:

- потвърждаване на резистентна хипертония
  - ✓ АН ≥140/90 на фона на лечение с над 3 класа медикаменти в оптимални дози, единият от които диуретик или
  - ✓ АН<140-150/90 на фона на ≥4 класа медикамента
- изключване на псевдорезистентна хипертония
- установяване и коригиране на неблагоприятни фактори от начина на живот
- идентифициране, преустановяване или намаляване на лекарства, водещи до повишено АН
- изключване на вторична хипертония

**Терапия**

Според европейските препоръки за поведение при артериална хипертония 2018, задължителни са промените в начина на живот и особено редукция на натриев прием (Pimenta E, et al., 2009). При резистентна хипертония към терапията се добавя спиронолактон 25-50мг. сутрин (Liu L,et al., 2017, Wang C, et al., 2016), а при непоносимост-еплеренон, амилорид, по-висока доза тиазиден/тиазидоподобен диуретик или бримков диуретик (Williams B, et al., 2018), както и бизопролол и доксазозин (Williams B, et al., 20187, ESC guidelines 2018)

**Библиография**

1.Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation 2012;125:1635–1642

2.Mantero F, Mattarello MJ, Albiger NM. Detecting and treating primary aldosteronism: primary aldosteronism. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007;115:171–174.

3. Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, Beech A, Maresova V, Topham PS, Stanley A, Thurston H, Smith PR, Horne R, Widimsky J, Keavney B, Heagerty A, Samani NJ, Williams B, Tomaszewski M. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. Hypertension 2017;70:1042–1048

4.Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. Hypertension 2009;54:475–481.

5.Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Exp Hypertens 2017;39:257–263.

6.Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. Heart Lung Circ 2016;25:1021–1030

7.Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Padmanabhan S, Mackenzie IS, Salsbury J, Brown MJ, British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:464–475

8. ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2018

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

# DIABETES AND DIABETIC RETINOPATHY- CURRENT DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

**Emanuela Vassileva[1,2], Mariyan Batashki[3], Radiana Staynova[4]**

**[1]Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Medical University - Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria**

**[2] Clinic of Endocrinology and Metabolic Disorders, Kaspela University Hospital, Plovdiv, Bulgaria**

**[3]Eye Clinic, Medical Institute, Ministry of Interior, Sofia, Bulgaria**

**[4]Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Medical University – Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract**

**Diabetes mellitus, also referred just as diabetes, is a chronic, social metabolic disease, characterized by a variety of complications which affect different aspects determining the patients' quality of life. Hardly there is a medical care provider who doesn't come across a case involving diabetes in their everyday practice. Although the basis of establishing its diagnosis as well as its pathogenesis have been long time formulated, the focus nowadays is put not only on early treatment, but mainly on the patient-centered approach.**

**Despite doctors have numerous medications as options for treatment at the present, few of the patients don't develop any consequence caused by the "ominous" or deadly octet in the pathogenesis of the disease. Therefore, having in mind that diabetes is a common pathology in the population of working age, it is not only a matter of personal medical care, but an economic and social matter of interest as well.**

**Diabetic retinopathy is one of the complications requiring multidisciplinary approach. In the article current tendencies of morbidity and treatment of diabetes are pointed out and there is a special focus on the need for medical standards dealing with diabetic retinopathy prevention, diagnosis and treatment in order to protect the eyesight of diabetic patients.**

**Key words: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diagnosis, treatment**

## Definition

Diabetes mellitus is a chronic metabolic illness, characterized by increased levels of blood glucose (hyperglycemia) due to the inability of the organism to produce insulin or to the fact that the produced insulin cannot maintain its functions. In fact, the disease is defined as a group of disorders, which lead to absolute or relative insulin deficiency. As a consequence, the organism loses its ability to process the blood glucose, also referred commonly as blood sugar. Diabetes is associated with abnormally high level of blood sugar (hyperglycemia), which damages different organs and systems over time (Alberti, 1998, WHO, 2013).

## Classification of diabetes

Diabetes mellitus is considered as one nosological unit, but actually it is a group of diseases, differing in their etiology, pathogenesis and clinical presentation.

According to the American Diabetes Association (ADA) Standarts of Medical Care in Diabetes 2020 there are four main types of diabetes (ADA, 2019):

1. Type 1 diabetes (due to autoimmune β-cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
2. Type 2 diabetes (due to a progressive loss of adequate β-cell insulin secretion frequently on the background of insulin resistance)
3. Gestational diabetes mellitus (GDM) - diabetes diagnosed in the second or third trimester of pregnancy that was not clearly overt diabetes prior to gestation.
4. Specific types of diabetes due to other causes, e.g., monogenic diabetes syndromes (such as neonatal diabetes and maturity-onset diabetes of the young- MODY), diseases of the exocrine pancreas (such as cystic fibrosis and pancreatitis), and drug- or chemical-induced diabetes (such as with glucocorticoid use, in the treatment of HIV/AIDS, or after organ transplantation (ADA, 2019).

Type 1 and type 2 diabetes are the most common ones, but though the pathogenesis of them both was discovered decades ago, it is common to misdiagnose patients even nowadays. For example, the two types may be present in the group of children, young patients and elderly ones. That's why the right diagnosis is crucial at presentation- because it determines future therapy. But it is not such an easy task even for experienced health care providers.

**Diagnosis**

Diabetes mellitus, as mentioned before, is characterized by hyperglycemia that is recurrent. Currently, there is a slight difference between the diagnostic criteria of World Health Organization (WHO) and the ones of ADA (ADA, 2019, WHO, 2006). The diagnosis is established if any of the following is present:

1. Fasting plasma glucose (FPG) level ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL)
2. Plasma glucose ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) two hours after oral glucose tolerant test (OGTT) has been performed with 75 g oral glucose load
3. Symptoms of high blood sugar and casual plasma glucose ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)
4. Glycated hemoglobin (HbA1c) ≥ 48 mmol/mol (≥ 6.5 DCCT %).

Impaired fasting glycaemia is a term used to describe results fasting glucose levels from 6.1 to 6.9 mmol/L (110 to 125 mg/dL). Whereas patients with plasma glucose at or above 7.8 mmol/L (140 mg/dL), to 11.0 mmol/L including (200 mg/dL), two hours after a 75 g oral glucose load are considered to have impaired glucose tolerance. Since 2003, ADA uses a bit different range for impaired fasting glucose - 5.6 to 6.9 mmol/L (100 to 125 mg/dL).

The debate for the best test to use as diagnostic for diabetes has been long going and usage of hemoglobin HbA1c is maybe one of the most controversial aspects. (Bonora, 2011).

Current recommendations on usage of HbA1c include testing it using a method that is certified. Another thing that should be considered is the different cases of hemoglobinopathies. Some conditions and diseases such as sickle cell disease, pregnancy (second and third trimesters and the postpartum period), glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, HIV, hemodialysis, recent blood loss or transfusion, or erythropoietin therapy are associated with changes in the relationship between HbA1c and blood glucose. In such cases using an assay without interference should be an option or using only the criteria of plasma blood glucose in order to establish the diagnosis.

However, HbA1c has its advantages as well. For instance, compared with FPG and OGTT, fasting is not required, which provides greater convenience for both patients and doctors. Another advantage is that it has greater preanalytical stability, and less day-to-day alterations by internal or external factors, such as stress, diet, or illness.

New recommendations for diagnosing type 1 diabetes focus on screening for it with a panel of islet autoantibodies in the environment of clinical trials. The testing can be also offered as an option for first-degree family members of a diagnosed patient with type 1 diabetes. Autoimmune markers for type 1 diabetes include islet cell autoantibodies and autoantibodies to GAD (GAD65), insulin, the tyrosine phosphatases IA-2 and IA-2β, and zinc transporter 8 (ZnT8). The disease has

strong HLA associations as well, with linkage to the DQA and DQB genes. These HLA-DR/DQ alleles can be either predisposing or protective. At the late stage of the disease, there is little or no insulin secretion, as manifested by low or undetectable levels of plasma C-peptide.
Nevertheless, a widespread testing of asymptomatic low-risk individuals is not currently recommended in the everyday clinical practice. On the other hand, the chance of early detection and prevention of the disease makes screening for prediabetes or type 2 diabetes highly recommended. Most of the factors, leading to these conditions can be modified changing the individual's lifestyle. Therefore, with the proper interventions being introduced, not only the incidence of diabetes is reduced, but also the risk of diabetic complications and cardiovascular ones.
Speaking of diagnosis and screening, a special focus is put in the group of pregnant women. For many years, GDM was defined as any degree of glucose intolerance that was first recognized during pregnancy, regardless of the degree of hyperglycemia. However, nowadays it is recognized that this definition is not detailed enough. Having in mind the high incidence of obesity and diabetes in the last decade, it is clear that more women in reproductive age are affected with type 2 diabetes before conception but don't know of the disease. The more women undiagnosed before pregnancy, the more pregnant women with undiagnosed type 2 diabetes in early pregnancy. Therefore, diagnosis of both type 2 diabetes and GDM is a goal of high importance. The consequences of them both may affect two lives- the mother's and the baby's (ADA, 2020).

## Diabetic retinopathy

### *Definition and types*

Speaking of diabetes and the eye complications, it is more accurate to speak of "diabetic eye", because the disease affects different eye structures (Compendium of Good Practice, 2018). In 2018, The Global compendium of good practice was published as a source of integrated care for diabetes and eye health. This compendium describes data from the real-life clinical practice and deals with problems and tendencies in health promotion, prevention, early treatment of the condition
The diabetic eye disease includes cataract, glaucoma, ischemic optic neuropathy, paralysis of an oculomotor nerve with double vision, disturbance of the eye accommodation. The most common and maybe the most important complication, however remains the diabetic retinopathy. Over 80 percent of diabetic patients with diagnosed diabetes for 20 years and more, develop this complication. The prognosis that all diabetic patients will actually develop diabetic retinopathy if they live long enough is not only frightening but faces the patients with an almost inevitable sentence at first sight. (Compendium of Good Practice, 2018).
The nonproliferative diabetic retinopathy is characterized by edema of the retina, microaneurysms, bleeding in the retina, dense exudates, microtromboses. If the macula is affected there can be low eye sight. Such complications seem to be more frequently present in patients with type 2 diabetes.
The proliferative diabetic retinopathy on the other hand is characterized with neoangeogenesis or neovascularization. The reason for it is the impaired blood supply, which then leads to hypoxia- a powerful stimulus for even more new blood vessels.

### *Treatment of diabetic retinopathy*

In the early stages of the disease the adequate control of serum glucose, lipids, arterial pressure and monitoring of the kidney function may all play an important role in the treatment process. However, if the patient is diagnosed with impaired blood supply to the retina with instrumental methods, laser therapy is the "gold standard" for managing the proliferative retinopathy, because it leads to coagulation of the new blood vessels and helps the prevention of future ones.
The macular edema may save the eyesight of the patient, therefore it presents a specific point of interest as far as treatment is concerned. Therefore, the medical specialists can use anti-VEGF

drugs applied in the intravitreal space as well as the new type of lasers (microimpulse and nanoimpulse lasers) that don't have burning qualities. If none of them is an option, corticosteroids behind the eye bulb may be injected (https://st-petka-eyeclinic.bg/, Accessed June 20, 2020).
In cases of advanced stages of retinopathy, resistance of treatment, large hemorrhages, retinal detachment- open eye surgery treatment is a method of choice.
Due to greater incidence of eye complications in diabetes, the interest to developing resources and tools for coping with the disease and early prevention becomes a great concern. Therefore, the structure of health care systems in developed and developing countries is very important. For instance, 38% of people with diabetes confess that long waiting for ophthalmologic exam has led them not to make an appointment for one. One fifth of the asked people say that eye sight complications due to diabetic retinopathy or diabetic macular edema has prevented them from cautiously taking care of their main disease. 79% of the respondents with diabetic retinopathy state that they have difficulties doing their everyday routines. Such activities include driving, cooking, cleaning the house. Some of the respondents find them even impossible (IFA, DR Barometer, 2017). These people are faced with the possibility to rely completely on another person in their everyday life. Another consequence is their inability to take responsibility to the national economy. To cut a long story short, diabetic retinopathy is not only an individual problem of every patient, but also a national, why not a global issue.

**Conclusion: The article presents some of the current issues in diabetic diagnosis as well as diagnosis and treatment of diabetic retinopathy. Unfortunately, health care practitioners are faced with many challenges despite the numerous options nowadays. Both diabetes and diabetic retinopathy present a problem of the individual patient and at the same time of today's society in both medical and economic aspect. Turning this group of patients into a group of fulfilled individuals will determine not only their lives but the state of society as well.**

**References:**


Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabetic medicine. 1998;15(7):539-53.

American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care. 2020 Jan 1;43(Supplement 1):S183-92.

American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. Diabetes care. 2019;42(Supplement 1):S13-28.

Barometer DR. The Diabetic Retinopathy Barometer Report: Global Findings. International Federation on Ageing. Toronto, ON. Canada. 2017.

Bonora E, Tuomilehto J. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C. Diabetes care. 2011;34(Supplement 2):S184-90.

Current treatment of diabetic retinopathy. https://st-petka-eyeclinic.bg/savremenno-lechenie-na-diabetnata-retinopatiya/. Accessed June 20, 2020)

Definition WH. diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization. 2006:1-50.

Global Diabetic Retinopathy Advocacy Initiative. Integrated care for diabetes and eye health: A global compendium of good practice. Melbourne, Australia, 2018.

WHO. Diabetes Fact sheet N°312. 2013. Archived from the original on 26 August 2013. Retrieved 25 March 2014

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

# МЕМБРАНОЗНА НЕФРОПАТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТ С АВТОИМУНЕН ТИРЕОИДИТ

**Ирина Здравкова[1], Едуард Тилкиян[1], Йовко Рончев[2]**
**МУ- Пловдив, УМБАЛ ″Каспела″-Пловдив, Клиника по Нефрология[1], МУ- Пловдив, УМБАЛ ″Каспела″-Пловдив, Клинична лаборатория[2]**

# MEMBRANOUS NEPHROPATHY IN A PATIENT WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

**Irina Zdravkova[1], Eduard Tilkiyan[1], Iovko Ronchev[2]**
**Medical University- Plovdiv, UMHAT ″Kaspela″- Plovdiv, Nephrology clinic[1], Medical University- Plovdiv, UMHAT ″Kaspela″- Plovdiv, Clinical Laboratory [2]**

**Abstract:**
Abnormalities of thyroid function are common in patients with kidney diseases. There are limited number of studies on how thyroid disfunction affect the kidney. The most common renal disease observed in autoimmune thyroiditis is membranous nephropathy (Domenico,2017). Membranous nephropathy is a common cause of nephrotic syndrome in adults. It usually occurs secondary to underlying disease processes such as autoimmune disorders, malignancy, infection, and drugs. Primary membranous nephropathy in 70-80% is autoimmune disease with positive antibodies against APLA2R.
We present a case of a man with postoperative hypothyroidism due to Graves' disease , nephrotic syndrome and membranous nephropathy revealed from kidney biopsy. The case is of interest because of the rare positivity to APLA2R, ANCA, Anti-Tg and ANA on the background of severe hypothyroidism and nephrotic syndrome, both of them barely responsive to treatment.
Membranous nephropathy associated with thyroiditis is well described in literature, but membranous nephropathy associated with ANCA antibodies in the presence of thyroiditis is very rare (Thajudeen ,2014).
We reconsider the connection between autoimmune thyroiditis and glomerulopathies.

**Keywords:** Membranous nephropathy, thyroiditis, positive APLA2R, ANCA, Anti-Tg and ANA.

## ВЪВЕДЕНИЕ

Автоимунните тиреоидити (АИТ) в повечето случаи протичат с хипотиреоидизъм и засягат приблизително 2% от женската и 0,2% от мъжката популация. Най-често срещаното бъбречно заболяване набюдавано при АИТ е мембранозната нефропатия, мембранопролиферативния гломерулонефрит, болест на минималните промени, ИгА нефропатията, фокална и сегментна гломерулосклероза, ANCA васкулити и амилоидоза (Domenico,2017).

Мембранозната нефропатия е една от водещите причини за появата на нефротичен синдром, приблизително 25% от случаите (Agnieszka,2018). Този гломерулонефрит е по-чест при мъжете, като се появява най-често във възраст 30-50 години. Заема 2ро или 3то

място по-честота при гломерулонефритите (Agnieszka,2018). Основна клинична характеристика са отоците, придружени от лабораторната констелация- протеинурия над 3г/24ч, хипопротеинемия, хипоалбуминемия и хиперхолестеролемия. Мембранозната нефропатия е разделена на първична и вторична. Първичната МН, наричана дълго време идиопатична е около 75-80% от случаите, докато вторичната е 20-25% от случаите. От 2009г. се установи , че над 70% от пациентите с първична МН имат антитела срещу подоцитен антиген - фосфолипаза А2 рецептор / PLA2- R/. Вторичната МН се свързва с тумори, системни болести, автоимунни заболявания, хронични инфекции, алоимунизации, лекарства,токсини и др.

През 2016 Laurence Beck, Jr. и David Salant предлагат следната класификация на МН (Laurence,2012):

- Първична МН 75-80%

-Anti-PLA 2R- асоциирана – Характеризираща се с положителни серумни PLA 2R антитела, които се установяват и в субепителните имунни депозити. Специфично имунокомплексно /автоимунно/ заболяване.

- Идиопатична - Останалата част от случаите, приемани като първични. Те може да са свързани с различен тип имунна увреда, антитела към друг подоцитен или гломерулен антиген или недиагностицирана вторична нефропатия.

- Вторична МН 20-25%

Положителни антитела за Anti-PLA 2R са установявани при саркоидоза, лупус нефрит и Хепатит В.

Характерно за мембранозната нефропатия е трудното и бавно повлияване, резистентност на стандартните имуносупресивни терапевтични схеми, висок процент на тромбоемболични усложнения и рецидиви, както и спонтанни ремисии.

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пациентът, който представяме е на 46 години и постъпва май месец 2019г за първи път в клиниката. При пациента през месец април е извършена тотална тиреоидектомия по повод Базедова болест, която е била установена преди две години. Постоперативно е с тежка хипокалциемия, което наложило хоспитализация в клиника по ендокринология. При пролежаването му там се установяват 4+ белтък, протеинурия 4гр/24ч, хиперхолестролемия и РТН-0нг/л. Започнато е заместително лечение с Л-тироксин и Рокалтрол.

ИЗСЛЕДВАНИЯ: Ер. 5,62, Хб. 167, МЦВ 89,6, Хт. 0,504, Левк. 8,9, Тр.171, урея 5,9; 5,0; 3,0, креатинин 100; 96; 94, пик.киселина 524; 501; 350, общ белтък 55, албумин 27, калций 2,32, фосфор 1,59; 1,30, холестерол 8,1ТГ 4,10, АСАТ 76; 69; 66, АЛАТ 111; 103; 106, ЛДХ 278, ГГТ 44, АФ 69, ЦРП 2,1. Урина – отн.т. 1010, рН 7,5, белтък- 3+, захар отр.; бил.отр., кетонови тела отр.; уробил-Н; седимент – 5-6 ери, гранулирани цилиндри; % протеинурия – 3,72 гр/24ч.

Хормонални изследвания: TSH- >46,8 р.гр./0,38-5,33/; PTH 1,1 р.гр/12-88/.

Имунология: ANA – 53,42 р.г./<20/; anti ds DNA – 26,25 р.г./< 30/; PLA A2R- AB 291,63 р.г. /< 14 RV/ml negative; ≥ 20RV/ml positive/; pAnCa (MPO) – 36,79 р.г./<5/; cAnCa (PR-3) – 1,05 р.г./<5/; APL IgG - 10 р.г./<10GPL/; APL IgM – 3,17 р.г./<10MPL/; ACL IgG – 11,9 р.г./<10GLP/; ACL IgM - 8 р.г./<7MPL/; Anti β2 GP IgM - 4,6/р.г. <8 E/ml/; Anti β2 GP IgG – 4,1/р.г. <8 E/ml/; Anti TPO - 6.6 U/ml; Anti Tg - 63.3 U/ml.

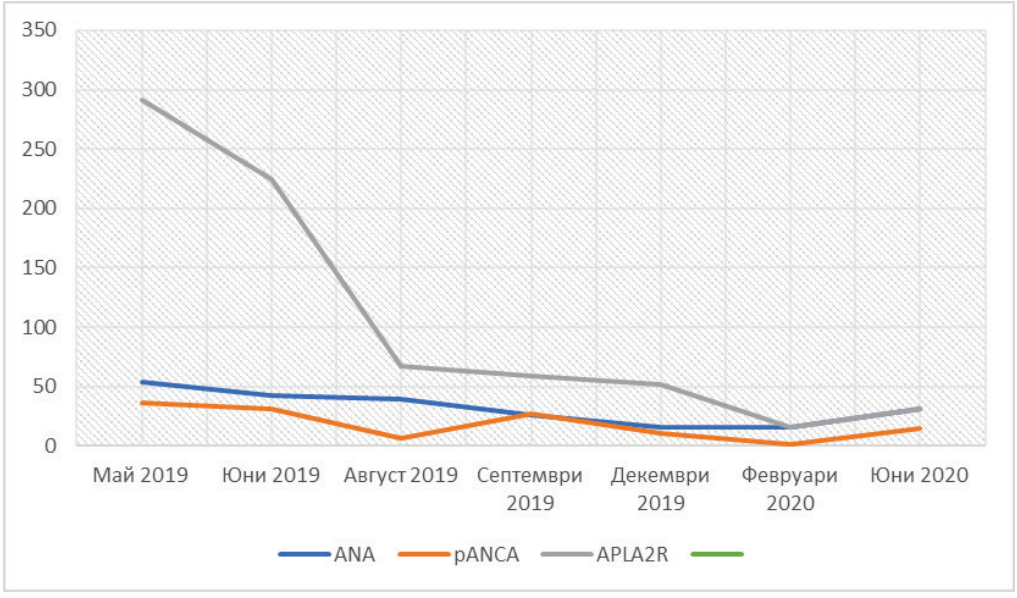
Проведена ПББ юни 2019г: Пункционна бъбречна биопсия с около 12 гломерула, в които се наблюдава сегментно увеличаване на матриксната субстанция, без мезанкиалноклетъчна пролиферация. Базалните мембрани на гломерулните капиляри хистологично изглеждат леко задебелени. Интерстециумът е с лека до умерена огнищна фиброза, съпроводена в един участък с необилна огнищна мононуклеарна инфилтрация. Каналчетата са със запазена хистологична структура. Отделни артериални кръвоносни

съдове са със задебелени стени. Имунофлуоресцентното изследване доказа + псевдолинеарно отлагане в гломерул на ИгГ, 2+ сегментно псевдолинеарно отлагане в гломерул на ИгМ. Описаните морфологични находки биха могли да се наблюдават при: 1. Гломерулопатия с незначителни хистологични промени. 2. Мембранозен гломерулонефрит I стадий.

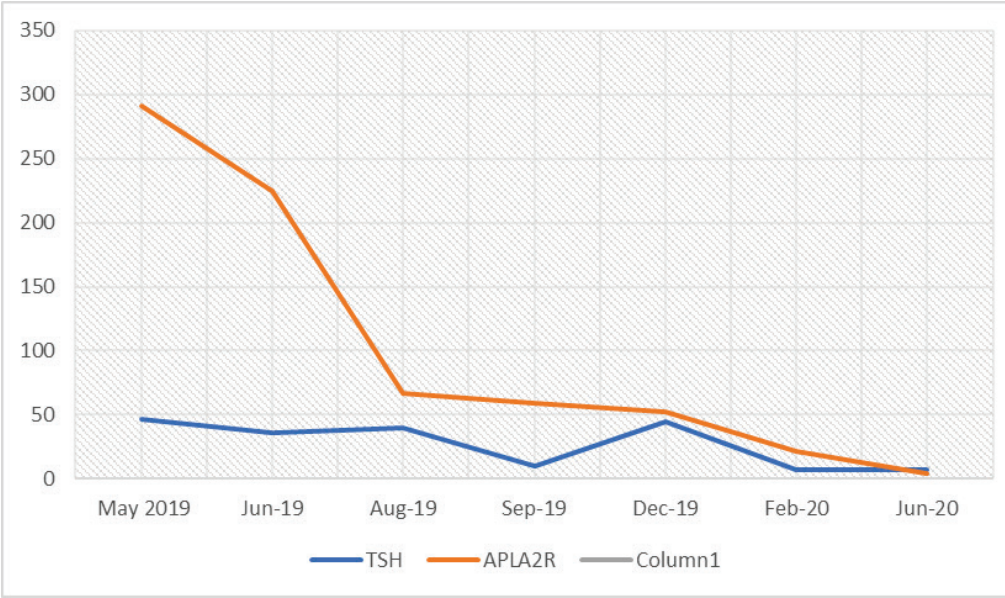
До момента са проведени шест пулса Метилпреднизолон (5х 500мг и 1х 250мг за три дни), Ендоксан обща доза 2000мг, като поради неповлияване на нефротичния синдром и висока имунологична активност бе добавен Имуран х 1 таб дневно на третия месец от започване на терапията, който след пет месеца бе увеличен на 2х1 таб.

Хипопаратиреоидизма, който наблюдаваме при пациента, най-вероятно е постоперативен. Друга възможна причина за това, е че мегалина отговаря за реабсорбцията на Витамин Д, а мегалина се експресира освен от проксималните тубулни клетки и от тироцитите, т.е. АИТ може да доведе до увреда в имунната толерантност срещу този собствен-антиген и съответно страда реабсорбцията на албумин и Витамин Д.

**Графика 1** Имунологична активност в хода на заболяването




**Графика 2** Промяна в стойностите на TSH и APLA2R в хода на лечението




## ХИПОТЕЗИ И ДИСКУСИЯ

Много са хипотезите относно връзка между АИТ и гломерулопатиите. Водеща хипотеза е гломерулното отлагане на имунокомплекси от тиреоглобулин и автоантитела, последвана от нарушен имунен толеранс за мегалин (тиреотропин-регулиран гликопротеин експресиран от тироидните клетки), както и кръстосана реактивност между антигените в рамките на генетична предиспозиция - най-вероятен механизъм при случаи на ANCA васкулити и АИТ (Domenico,2017). АИТ са асоциирани с много други автоимунни заболявания, като хроничен автоимунен гастрит, витилиго, ревматоиден артрит, полимиалгия ревматика, цьоилиакия, тип 1 захарен диабет, синдром на Сьогрен, СЛЕ, мултиплена склероза и саркоидоза (Fallahi,2016).

Саломон и сътр. изследвали хистопатологичните промени в бъбрека при пациенти с хипотиреоидизъм и установили общ модел при всичките седем пациента, който бил директно пропорционален на продължителността на заболяването. На електронната микроскопия визуализирали задебеляване на гломерулната и тубулна базални мембрани, както и увеличен мезангиален матрикс. Гломерулните клетки (епителни, ендотелни и мезангиални) имали множество включвания, повечето от които били липидни. Тубулните клетки съдържали също подобни включвания и също така капки реабсорбиран хомогенен протеин (Fallahi,2016). Гао и сътр. измерили серумен β2-микроглобулин, уринен β2-микроглобулин,, албумин и имуноглобулинини при 39 нелекувани пациента с АИТ ( 28 с Базедова болест и 11 с Хашимото). Серумните концентрации на β2-микроглобулин били значително по-високи при пациентите с Базедова болест. Те направили извода, че бъбречното увреждане при пациенти с АИТ е на ниво гломерул и тубул (Gao,1994).

Гломерулно увреждане при пациенти с АИТ възниква в 10-30% от случаите (Ronco,2009). В ретроспективно проучване на 28 пациента с тиреоидит на Хашимото и придружаваща хематурия, протеинурия или друг тип бъбречна увреда показало, че най-често асоциираната бъбречна увреда е мембранозната нефропатия (20%), огнищно и сегментна гломерулосклероза (20%), ИгА нефропатия (15%), друг хроничен гломерулонефрит (15%), минимални промени (10%) и амилоидоза (5%) (Koçak,2012).

Описани са случаи и на не толкова често срещана връзка между АИТ и ANCA васкулит (Kageyama,2000; Thajudeen,2014; Shima,2009).

Преобладаването на мембранозната нефропатия предполага възможна имунологична роля на тироидните антигени, по специално Тироглобулина (Tg) и тиропероксидазата (TPO). Те се освобождават в хода на АИТ и се намират в субепителните имунни депозити, като част от характерните за заболяването шипчета (Shima,2009; Jordan,1981). За момента са известни два вероятни механизма обясняващи ролята на тиреоидните антигени в патогенезата на МН: (Domenico,2017) in situ имунен отговор срещу Tg отлагане на субепително ниво и (Thajudeen ,2014) циркулиращи имунни комплекси (Tg-anti Tg) които може да са хванати в капан на субендотелно ниво поради повишен гломерулен пермеабилитет. Патогенността на имунните комплекси е обусловена от тяхната субепителна локализация, но как те преминават през ГБМ остава неизяснено. Вероятно те се дисоциират в субендотелното пространтсво и после отново се свързват субепително.

Другите теории се базират на механизма на епитопно разкриване, феномен който следва след първичния имунен отговор срещу определени/специфични епитопи. Когато имунодоминиращият отговор не успее да изчисти целта, имунната система изгражда по широк имунен отговор срещу различни епитопи на същата молекула или на различни от нея молекули. Затова имунно-медиираното бъбречно увреждане ще бъде предизвикано от антитела насочени към Tg и TPO както и срещу епитопи на гломерулни антигени (Shah,2012).

Експерименталния модел на Хейман предлага мегалина като възможна имунологична цел, въвлечена в имунопатогенезата на гломерулното увреждане при АИТ. Мегалина е гликопротеинов рецептор експресиан от тироцитите, но също така се експресира и от тубулните клетки. Мегалина е въвлечен в усвояването на филтрирания от гломерулите албумин и други молекули като инсулин, хемоглобин, Витамин Д свързващ протеин, ретинол-свързващ протеин и β2 микроглобулин. В допълнение, определени токсични субстанции, като гликирани протеини, миеломни леки вериги и аминогликозиди, подлежат на на мегалин-медиирана ендоцитоза, водеща до бъбречно увреждане (Christensen,2012). АИТ може да доведе до нарушена имунна толерантност срещу този собствен-антиген, по този начин увреждайки подоцитите.

Връзката между АИТ и ANCA васкулитите е била описана от Лионаки и сътр.( Lionaki ,2007). В свое проучване те демонстрират, че когато ANCA васкулитита е бил диагностициран 40% от пациентките са имали тиреоидно заболяване, като сред мъжете честотата е била по-ниска. Пациенти с анамнеза за тиреоидно заболяване по често имали миелопероксидаза (MPO)- ANCA (86%) отколкото протеиназа 3- ANCA (14%) (Lionaki ,2007). Генетична предразположеност и кръстосана реактивност между антигените са двете хипотези за тази асоциация. Функционален полиморфизъм в гена за протеина тирозин фосфатаза, PTPN22 620W алел е предразполагащ фактор за няколко автоимунни заболявания, автоимунен тиреоидит, грануломатоза на Вегенер и **ANCA позитивност** (Brand,2005; Mustelin,2006; Corapçioğlu,2002). Евентуално, кръстосана реактивност между TPO и MPO може да е друг механизъм за възникване на атоимунитет, поради голяма сходност между аминокиселините 586-601 на TPO и аминокиселините 594-609 на MPO (Hobby,2000; Haapala,1997).

## ИЗВОДИ

В нашия случай пациентът е мъж, което е характерно за мембранозната нефропатия- преобладава при мъже във възраст 35-50г, но до тук типичното приключва. Първо ако приемем, че неговата мембранозна нефропатия е вторична, тогава защо пациентът е силно положитен за APLA2R. Мембранозната нефропатия, често се среща при автоимунни тиреоидити, но тогава антителата за APLA2R са отрицателни. АИТ по-често се срещат при жени, не при мъже. Учудващо в случая е, че пациентът има нефротична

констелация, но клинично никога не е имал изразен оточен синдром. Много трудно се повлиява от терапията, общия белтък и албумина не претърпяха никаква промяна, но значително се повлияха ТСХ и APLA2R. Те се единствените, които в рамките на проведеното лечение, бележат подобрение и едновременно вървят надолу (графика 2). Често в рамките на нефротичния синдром има хипотиреоидизъм, но при повлияване на протинурията, ТСХ бързо се нормализира и при стойности под 12mIU/L даже не се назначава терапия. Както посочихме горе мембранозната нефропатия често се среща при пациенти с АИТ. Връзката между АИТ и ANCA васкулитите е била описана многократно в литературата, като отново сред мъжете честотата е по-ниска. Единични са случаите на мембранозна нефропатия, ANCA васкулитит и АИТ. Ние срещнахме описан само един такъв случай, като описаният пациент е бил отрицателен за APLA2R(Thajudeen,2014). Случаите на ANCA васкулитит и АИТ, са по-чести при жени и преобладават cANCA, а не както в нашия случай pANCA. Пациентът няма клинично изразен микроскопски полиангиит, нормални стойности на урея и креатинин, без хематурия и без полулуния от биопсичния материал, от биопсията само отделни артериални кръвоносни съдове са със задебелени стени.

Със сигурност има връзка между АИТ и гломерулонефрити и по-висока е честотата на мембранозна нефропатия. Има връзка между АИТ и васкулити, подтвърждава се и от нашия случай, рядка, но все пак срещана е комбинацията мембранозна нефропатия, АИТ и ANCA позитивност. Тази висока имунологична активност срещу ANA, APLA2R, Anti Tg и pANCA говори за вероятна кръстосана реактивност между антигените. В случая имаме положителни Anti Tg, експресия на мегалин от тироцити и тубулни клетки, както и вероятна генетична предразположеност, предвид описания функционален полиморфизъм в гена за протеина тирозин фосфатаза. При автоимунни заболявания с голяма продължителност, когато имуномедиирания отговор не успява да изчисти целта, най-вероятно води до по-широк имунен отговор срещу различни епитопи на същата молекула или срещу различни от нея молекули.

В заключение, пациентите с АИТ и висока имунологична активност, подлежат на активно лечение, дори оперативно, трябва да бъдат скринирани за други автоимунни заболявания и най-вече за наличието или евентуална поява на бъбречна увреда.

## БИБЛИОГРАФИЯ


Domenico Santoro,1,* Carmela Vadalà,1 Rossella Siligato,1 Michele Buemi,1 and Salvatore Benvenga2 Autoimmune Thyroiditis and Glomerulopathies Front Endocrinol (Lausanne). 2017; 8: 119. Published online 2017 Jun 2. doi: 10.3389/fendo.2017.00119 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454061/

Thajudeen B, John SG, Ossai NO, Riaz IB, Bracamonte E, Sussman AN. Membranous nephropathy with crescents in a patient with Hashimoto's thyroiditis: a case report. Medicine (Baltimore). 2014;93(8):e63. doi:10.1097/MD.0000000000000063https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602443/

Agnieszka Pozdzik,1,2 Isabelle Brochériou,3,4 Cristina David,1 Fahd Touzani,1 Jean Michel Goujon,5,6 and Karl Martin Wissing1,7 Membranous Nephropathy and Anti-Podocytes Antibodies: Implications for the Diagnostic Workup and Disease Management BioMed Research International Volume 2018, Article ID 6281054, 19 pages https://doi.org/10.1155/2018/6281054

Laurence Beck, Jr. and David Salant, EDITED BY THOMAS M. COFFMAN, RONALD J. FALK, MD, BRUCE A. MOLITORIS, MD, ROBERT W. SCHRIER, MD in Diseases of the Kidney Ninth edition, 2012,Vol.2 ,p. 1398

Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Elia G, Biricotti M, Vita R, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: review of the literature and report of a large series of patients. Autoimmun Rev (2016) 15(12):1125–8.10.1016/j.autrev.2016.09.009 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Salomon MI, Di Scala V, Grishman E, Brener J, Churg J. Renal lesions in hypothyroidism: a study based on kidney biopsies. Metabolism (1967) 16:846–52.10.1016/0026-0495(67)90186-2 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
Gao YM, Gao Y, Lu G. The changes of urine protein and serum beta 2-microglobulin in autoimmune thyroid disease. Zhonghua Nei Ke Za Zhi (1994) 33:605–7. [PubMed] [Google Scholar]
Ronco P, Debiec H. Pathophysiological lessons from rare associations of immunological disorders. Pediatr Nephrol (2009) 24(1):3–8.10.1007/s00467-008-1009-5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
Koçak G, Huddam B, Azak A, Ortabozkoyun L, Duranay M. Coexistent findings of renal glomerular disease with Hashimoto's thyroiditis. Clin Endocrinol (2012) 76:759–62.10.1111/j.1365-2265.2011.04302.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
Kageyama Y, Hamaguchi K. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-positive microscopic polyarteritis (MPA) associated with Hashimoto's thyroiditis and increased serum rheumatoid factor. Clin Exp Nephrol (2000) 4:335–40.10.1007/s101570070011 [CrossRef] [Google Scholar]
Thajudeen B, John SG, Ossai NO, Riaz IB, Bracamonte E, Sussman AN. Membranous nephropathy with crescents in a patient with Hashimoto's thyroiditis: a case report. Medicine (2014) 93(8):e63.10.1097/MD.0000000000000063 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
Shima Y, Nakanishi K, Togawa H, Obana M, Sako M, Miyawaki M, et al. Membranous nephropathy associated with thyroid-peroxidase antigen. Pediatr Nephrol (2009) 24(3):605–8.10.1007/s00467-008-0973-0 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
Jordan SC, Buckingham B, Sakai R, Olson D. Studies of immune-complex glomerulonephritis mediated by human thyroglobulin. N Engl J Med (1981) 304:1212–5.10.1056/NEJM198105143042006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
Shah P, Tramontano A, Makker SP. Intramolecular spreading in Heymann nephritis. J Am Soc Nephrol (2007) 18:3060–6.10.1681/ASN.2007030342 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
Christensen EI, Birn H, Storm T, Weyer K, Nielsen R. Endocytic receptors in the renal proximal tubule. Physiology (Bethesda) (2012) 27(4):223–36.10.1152/physiol.00022.2012 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
Lionaki S, Hogan SL, Falk RJ, Joy MS, Chin H, Jennette CE, et al. Association between thyroid disease and its treatment with ANCA small-vessel vasculitis: a case-control study. Nephrol Dial Transplant (2007) 22:3508–15.10.1093/ndt/gfm493 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
Brand O, Gough S, Heward J. HLA, CTLA-4 and PTPN22: the shared genetic master-key to autoimmunity? Expert Rev Mol Med (2005) 7:1–15.10.1017/S1462399405009981 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
Mustelin T. Are other protein tyrosine phosphatases than PTPN22 associated with autoimmunity? Semin Immunol (2006) 18:254–60.10.1016/j.smim.2006.03.013 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
Corapçioğlu D, Tonyukuk V, Kiyan M, Yilmaz AE, Emral R, Kamel N, et al. Relationship between thyroid autoimmunity and Yersinia enterocolitica antibodies. Thyroid (2002) 12:613–7.10.1089/105072502320288483 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
Hobby P, Gardas A, Radomski R, McGregor AM, Banga JP, Sutton BJ. Identification of an immunodominant region recognized by human autoantibodies in a three-dimensional model of thyroid peroxidase. Endocrinology (2000) 141:2018–26.10.1210/endo.141.6.7506 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
Haapala AM, Hyöty H, Parkkonen P, Mustonen J, Soppi E. Antibody reactivity against thyroid peroxidase and myeloperoxidase in autoimmune thyroiditis and systemic vasculitis. Scand J Immunol (1997) 46:78–85.10.1046/j.1365-3083.1997.d01-90.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

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

# FLEXIBLE URETEROSCOPY FOR THE DIAGNOSIS OF CHRONIC UNILATERAL HEMATURIA

**A. Ivanov**
**Department of urology and general medicine,**
**Medical university-Plovdiv**

**Abstract**

**Chronic unilateral hematuria is characterized by intermittent or continuous gross hematuria that cannot be diagnosed using standard radiology and hematology methods.**

**In a total of 23 patients who presented with chronic unilateral hematuria, in whom radiologic and laboratory tests failed to reveal the source of bleeding, flexible ureteroscopy was performed. In the cases in which the lesion was identified, after complete inspection of the collecting systems, the bleeding site was treated ureteroscopically with a holmium-YAG laser.**

**During the follow-up of the 23 patients, 21 remained symptom-free, with only one session of flexible ureteroscopy necessary. Relapse occurred in two patients after 4 months and 6 months, respectively; during a second session of flexible ureteroscopy, the bleeding site was successfully identified and cauterized with a holmium:YAG laser. No surgical complications occurred.**

**Conservative treatment of patients with chronic unilateral hematuria should always be considered. Laser ureteroscopic treatment is an excellent method and should be considered as the first option for the management of chronic unilateral hematuria.**

**Key words: flexible ureteroscopy; hematuria; laser**

Introduction:

Chronic unilateral hematuria is characterized by intermittent or continuous gross hematuria that cannot be diagnosed with standard radiology and hematology studies. Cystoscopic examination demonstrates that the hematuria is renal in origin and unilateral (Lano,1979). The combined use of small diameter, semirigid and actively deflectable flexible ureteroscopes can provide access to the entire upper urinary tract for diagnosis and treatment (Bagley,1983). Hematuria is the most common symptom of upper urinary tract urothelial carcinomas (UUTUC) (Chlapoutakis,2010). Early diagnosis of UUTUC is important, as early treatment of UUTUC increases overall patient survival (Rouprêt,2015). Since retrograde flexible ureteroscopy (RFU) can observe the entire UUT directly, it is considered to be an important diagnostic method for judging the location of hematuria and finding early UUT carcinomas. According to the European Association of Urology guidelines, all patients with UUTUC should accept an ureteroscopy examination before treatment (Taneja,2011).

Material and methods:

From March 2019 to January 2020, 23 patients were referred to our institution for the evaluation and treatment of chronic unilateral hematuria (Table.1). Radiology (ultrasound, IVU,

CT) and hematology tests (prothrombin, partial thromboplastin and bleeding times, standard complete blood count) failed to reveal the source of hematuria and showed normal findings. However, blood emerged from one side of the orifice during cystoscopy in all patients. All patients underwent ureteroscopy of the entire ipsilateral upper urinary tract to evaluate and treat hematuria after they were diagnosed with gross hematuria localized cystoscopically to one side. Under spinal anesthesia the patient was placed in the lithotomy position. The ureter was initially evaluated directly with a 6Fr rigid ureteroscope and then flexible ureteroscope was subsequently advanced into the renal collecting system. If a lesion was identified after complete inspection of the collecting system, the bleeding site was treated ureteroscopically with a holmium:YAG laser. We commonly used a 273 μm laser fiber, which allows adequate deflection of the ureteroscope to threat lower pole lesions. Biopsy was performed only if malignancy was suspected. A 7,5Fr ureteral stent was left in situ at the end of the procedure and it was removed 20-30 days later. Follow-up included urinalysis and ultrasound at 2 to 4 weeks and 3 to 6 months after treatment.

| | |
|---|---|
| Patients | 23 |
| male | 12 |
| female | 11 |
| Median age | 48 ± 9,3 |
| Site (Lt/Rt) | 14/9 |
| Median mos hematuria | 1,8 ± 1,2 |
| Median mos follow up | 12 ± 3,2 |

**Table 1. Patient demographics**

Results:

There were 12 male and 11 female patinets included in this study. Mean age was 48 ± 9,3 years and the mean duration of hematuria- 1,8 ± 1,2 months, respectively. Cystoscopy done just before the ureteroscopic procedure confirmed gross hematuria from the right ureteral orifice in 9 patients and from the left in 14.

The entire intrarenal collecting system was inspected in all patients. Discrete lesions were found by the ureteroscopic evaluation in 19 patients and in the remaining 5 patients no lesions were detected (Table 2.). Lesions detected comprised UUTUCC in 14 (60,9%) patients, hemangioma in 2 (8,7%), stones in 3 (13%). Lesions were treated with holmium:YAG laser. During a mean follow-up of 12 ± 3,2 months 21 of the patients remained symptom-free, with only one session of flexible ureteroscopy necessary. Relapse occurred in two patients after 4 months and 6 months, respectively; during a second session of flexible ureteroscopy, the bleeding site was successfully identified and cauterized with a holmium:YAG laser. No surgical complications occurred.

| Findings | N (%) |
|---|---|
| UUTUCC | 14 (60,9%) |
| Hemangioma | 2 (8,7%) |
| Stones | 3 (13%) |
| No lesion | 4 (17,4) |

**Table 2. Findings from flexible ureteroscopy**

Discussion:

IVU, renal ultrasonography, abdominal computerized tomography or magnetic resonance imaging, renal selective angiography, urinary cytology and fluorescence in situ hybridization are usually performed in patients with chronic unilateral hematuria before ureteroscopic evaluation but frequently these methods do not lead to a definitive diagnosis. Therefore, complete endoscopic examination of the collecting system and ureter is the final arbiter to verify chronic unilateral hematuria when these studies are not diagnostic (Nakada,1997). Flexible ureteroscopy is extremely useful to endoscopically localize the precise site of bleeding (Kavoussi,1989).

A literature review revealed 137 cases of chronic unilateral hematuria in which the entire collecting system and ureter were examined using percutaneous or retrograde endoscopy (Rowbotham,2001). Hemangioma, minute venous rupture, UUTUCC and stones were reported 25%, 12%, 5% and 4% of cases, respectively, with hemangioma the most common finding in other series using endoscopic evaluation for chronic unilateral hematuria (Tawfiek,1998).

In our series the most common endoscopic findings were transitional cell carcinomas. The most common symptom of UUT tumors is hematuria, which consists of either macroscopic or microscopic hematuria, and occurs in 56-98% of patients with urothelial tumors (Guinan,1992). Laser treatment provides a more hemostatic application and the effects of each laser can be used to achieve the desired result with shallow penetration, which is ideal when treating the thin walled renal pelvis (Chitalov,2014).

Conclusion:

Conservative treatment of patients with chronic unilateral hematuria should always be considered. Laser ureteroscopic treatment is an excellent method and should be considered as the first option for the management of chronic unilateral hematuria.

Bibliography:


1. Bagley, D. H.,Huffoan, J . L. and Lyon, E. S.: Combined rigid and flexible ureteropyeloscopy. J . Urol., 130243,1983.
2. Chitalov J, *Dechev I*, Antonov P. Endoscopic management for treatment for non- invasive urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract- monopolar ablation and resection. *D'Urologie* 2014, Numero 33, Special Issue, First Winter Week- end on New Debate in Urology, pp. 22- 23.
3. Chlapoutakis K, Theocharopoulos N, Yarmenitis S and Damilakis J: Performance of computed tomographic urography in diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma, in patients presenting with hematuria: Systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol 73: 334-338, 2010.
4. Guinan P, Vogelzang NJ, Randazzo R, Sener S, Chmiel J, Fremgen A and Sylvester J: Renal pelvic cancer: A review of 611 patients treated in illinois 1975-1985. Cancer incidence and end results committee. Urology 40: 393-399, 1992.
5. Kavoussi LR, Clayman RV and Basler J: Flexible, actively deflectable fiberoptic ureteronephroscopy. J Urol 1989; 142: 949.

6. Lano, M.D.,Wagoner, R. D. and Leary, F. J.: Unilateral essential hematuria. Mayo Clin. Proc., 54: 88,1979.
7. Nakada SY, Elashry OM, Picus D and Clayman RV: Long-term outcome of flexible ureterorenoscopy in the diagnosis and treatment of lateralizing essential hematuria. J Urol 1997; 157: 776.
8. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, Cowan NC, Böhle A, Van Rhijn BW, Kaasinen E, et al: European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 update. Eur Urol 68: 868-879, 2015.
9. Rowbotham C and Anson KM: Benign lateralizing haematuria: the impact of upper tract endoscopy. BJU Int 2001; 88: 841.
10. Taneja SS: Re: European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. J Urol 186: 455, 2011.
11. Tawfiek ER and Bagley DH: Ureteroscopic evaluation and treatment of chronic unilateral hematuria. J Urol 1998; 160: 700.

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. XXV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.**

# MANAGEMENT OF THE DISTAL URETER IN OPEN NEPHROURETERECTOMY- COMPARISON BETWEEN ENDOSCOPIC URETERAL DETACHMENT AND BLADDER CUFF EXCISION

**A. Ivanov**

**Department of urology and general medicine, Medical university-Plovdiv**

**Abstract**

**Radical nephroureterectomy with complete removal of the ipsilateral ureter is considered mandatory in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma.**

**In this study we compared differences after endoscopic ureteral detachment and open bladder cuff excision in nephroureterectomy.**

**A total of 69 patients underwent open nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma- 45 with endoscopic ureteral detachment and 24 with bladder cuff excision.**

**Demographic, perioperative and oncological outcome data were collected and analysed in all cases.**

**Endoscopic ureteral detachment reduces operative duration and is associated with equivalent oncological outcomes compared with open bladder cuff excision in nephroureterectomy.**

**Key words: UUTTCC; open nephroureterectomy; distal ureter**

Introduction:

Upper urinary tract transitional cell carcinomas (UUTTCC) is a rare malignancy representing only 5% of all urothelial cancers with the vast majority located in the pelvicalyceal system (Munoz,2000;Chitalov 2014). The most common symptom is macroscopic or microscopic haematuria in 70–80% of patients (Cowan,2012). High-risk disease with invasion of the muscle wall is associated with very poor prognosis, and stage, grade, and lymphovascular invasion are recognised prognostic factors (Zigeuner,2008). Therefore, standard treatment of UUTTCC is nephroureterectomy (NU) including the bladder cuff (BC) (Cummings,1980). The traditional technique involves two incisions, a lumbar incision for nephrectomy, and a low abdominal incision for ureterectomy. Open bladder cuff excision is considered the gold standard, but requires additional pelvic dissection which adds time and morbidity to surgery (Abercrombie,1972). In 1952, a new technique was described whereby the ureter was previously detached endoscopically-transurethral resection of the intramural ureter deep up to extravesical fat, followed by extraction of the ureter from above the 'pluck' technique (Rai,2012). This only required a single lumbar incision, that allows a reduction in morbidity, operating time, hospital stay and patient discomfort (McDonald,1952). Controversy still exists concerning the method of choice for managing the distal ureter and BC during NU. Several authors mention a theoretical risk of diminishing the radicality of oncological surgery the bladder extravasation in these cases and the possibility of cell implantation, leading to increased bladder recurrences in the perimeatal area of the resected ureter and the adjacent pelvic region (Jones,1993;Arango,1997).

In this study we compared differences after endoscopic ureteral detachment and open bladder cuff excision in nephroureterectomy.

Material and methods:

A retrospective study was made with a total of 69 patients who underwent open nephroureterectomy for UUTTCC between 2008 and 2018 in our institution. Patients were stratified into two groups- 45 with endoscopic ureteral detachment and 24 with bladder cuff excision. In the endoscopic approach, the patient was placed in lithotomy position. Cystoscopy was then performed, followed by resection of the intramural ureter with a 24-F monopolar resectoscope. We treated the ureteric orifice and intramural ureter as we would have done in resecting a bladder tumour. The key point was to reach the level of the perivesical fat, considering that ureter is approximately displaced from under the bladder. During the endoscopic approach the bladder was not fully distended in order to prevent extravasation during the procedure. After catheterisation of the bladder the patient was repositioned for open NU. In the group of bladder cuff excision we used the extraperitoneal approach. Follow-up of the patients included regular cystoscopies and bladder ultrasound investigation.

Results:

From a total of 69 patients 42 were male and 27- female, respectively. Mean age of both groups was 63 years (40-89). In 38 patients tumor was on the left site and in 31- on the right. According to localization 33 of the tumors were pelvicalyceal, 22- ureteral and 14- multifocal (Table 1.).

| | Endoscopic detachment | Bladder cuff |
|---|---|---|
| Patients | 45 (65%) | 24 (35%) |
| male | 27 (60%) | 15 (62,5%) |
| female | 18 (40%) | 9 (37,5%) |
| Age | 61,3±1,3 | 64,2±1,5 |
| Tumor site | | |
| Pelvicaliceal | 26 (57,7%) | 7 (29,2%) |
| Ureteral | 11 (24,5%) | 11 (45,8%) |
| Multifocal | 8 (19,5%) | 6 (25%) |
| Tumor side | | |
| Left | 24 (53,3%) | 14 (58,3%) |
| Right | 21 (46,7%) | 10 (41,7%) |

**Table 1. Patient demographics**

Perioperative data for the 2 groups are shown in Table 2. Operative time was significantly decreased in the endoscopic detachment group compared with the bladder cuff group (115 vs 192 minutes). There was no difference between the groups for estimated blood loss. There was a nonsignificant trend toward decreased duration of catheterization and hospital stay in the endoscopic detachment group compared with the BC group. No difference in complication rates was seen between the groups.

| | Endoscopic detachment | Bladder cuff |
|---|---|---|
| Operative time (min) | 115 | 192 |
| Blood loss (ml) | 220 | 240 |
| Catheterization (days) | 9 | 10 |
| Hospitalization (days) | 7 | 9 |
| Complications | 8 (17,7%) | 6 (25%) |
| Wound infection | 3 (37,5) | 2 (33,3%) |
| Urinary retention | 2 (25%) | 1 (16,6%) |
| UTI | 1 (12,5%) | 1 (16,6%) |
| Thromboebolism | 0 | 1 (16,6%) |
| Wound haematoma | 1 (12,5%) | 0 |
| Incisional hernia | 1 (12,5%) | 1 (16,6%) |

**Table 2. Perioperative data**

Oncological outcomes are shown in Table 3. Median follow-up was 36 months in the endoscopic detachment group (range 12 to 168) compared with 33 months (range 14 to 204) in the BC group. During the follow-up 23 of the patients in the endoscopic detachment group developed bladder tumor in comparison to 11 patients with tumor recurrence in the BC group. No statistically significant difference was observed between the groups for tumor-free survival. Overall 21 of 45 patients (46.6%) in the endoscopic detachment group and 9 of 24 patients (37.5%) in the BC group died during follow-up. The differences in overall survival were not statistically significantly different between the groups. Six deaths (13.3%) in the endoscopic detachment group and 3 deaths (12.5%) in the BC group were believed to be directly attributable to primary disease progression.

| | Endoscopic detachment | Bladder cuff |
|---|---|---|
| Follow up (months) | 36 | 33 |
| Recurrent bladder tumor | 23 (51,1%) | 11 (45,8%) |
| Resection site | 4 (17,4%) | 2 (18,2%) |
| Other | 19 (82,6%) | 9 (81,8%) |
| Reccurence-free survival (months) | 8 | 12 |
| Death from all causes | 21 (46,6%) | 9 (37,5%) |
| Death from TCC | 6 (13,3%) | 3 (12,5%) |

**Table. 3 Oncological data**

Discussion:

UUTTCC are uncommon and represent only 5% of all transitional cell carcinomas. They have a high propensity to recur and, depending on the histologic grade and stage, can progress quickly to metastatic disease (Anderstrom,1989). The need for nephroureterectomy including the bladder ``cuff'' to treat tumors of the upper urinary tract was established by Kimball and Ferris in 1934, because of the high incidence of tumor recurrence in the preserved length of ureter after nephrectomy (Kimball,1934). The open approach is considered the method of choice in both the transvesical and extravesical approaches (Rai,2012). Nephroureterectomy performed with prior endoscopic detachment of the ureter and thus requiring a single lumbotomy was first described in

1952 by McDonald, subsequently popularized by Abercrombie in 1972 (McDonald,1952;Abercrombie,1972).

The disadvantages for this technique compared to traditional surgery are the theoretical possibility of extravesical tumor dissemination, due to the presence of extravasate, and a greater incidence of bladder tumor recurrence at the site of ureteral resection (Xylinas,2015).

In contrary, several studies have indicated that bladder recurrence rates are not correlated to the technique used for the distal ureter and further multivariate analysis suggest that a history of previous bladder cancer and multifocality as independent risk factors (Li,2008;Koda 2007). The present study shows that the incidence of bladder tumor in both groups is similar to published rates (Cummings,1980;Abercrombie,1972).

Conclusion:

In conclusion, endoscopic ureteral detachment is a oncologically safe and technically feasible operation with shorter operative time, a trend for shorter hospitalization and similar bladder recurrence rates as the open bladder cuff excision in nephroureterectomy.

Bibliography:


1. Abercrombie GF: Nephro-ureterectomy. Proc R Soc Med 1972; 65: 1021.
2. Anderstrom C, Johansson SL, Pettersson S, et al. Carcinoma of the ureter: A clinicopathologic study of 49 cases. J Urol 1989;142:280– 283.
3. Arango O, Bielsa O, Gelabert-Mas JC. A massive tumor implantation in the endoscopic resected area in modified nephroureterectomy. J Urol 1997;157:1839.
4. Chitalov J, *Dechev I*, Antonov P. Endoscopic management for treatment for non- invasive urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract- monopolar ablation and resection. *D'Urologie* 2014, Numero 33, Special Issue, First Winter Week- end on New Debate in Urology, pp. 22- 23.
5. Cowan NC. CT urography for hematuria. Nat Rev Urol 2012;9:218–26.
6. Cummings KB. Nephroureterectomy: rationale in the management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Urol Clin North Am 1980;7:569±78.
7. Jones DR, Moisey CU. A cautionary tale of the modified `Pluck' nephroureterectomy. Br J Urol 1993;71:486.
8. Kimball FN, Ferris HW. Papillomatous tumor of the renal pelvis associated with similar tumors of the ureter and bladder. J Urol 1934; 31:257±304.
9. Koda S, Mita K, Shigeta M, Usui T. Risk factors for intravesical recurrence following urothelial carcinoma of the upper urinary tract: no relationship to the mode of surgery. Jpn J Clin Oncol 2007;37:296–301.
10. Li CC, Chang TH, Wu WJ, Ke HL, Huang SP, Tsai PC, et al. Significant predictive factors for prognosis of primary upper urinary tract cancer after radical nephroureterectomy in Taiwanese patients. Eur Urol 2008;54:1127–34.
11. McDonald HP, Hupchurch WE, Sturdevant CE. Nephro-ureterectomy: a new technique. J Urol 1952;67:804.
12. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. J Urol 2000;164:1523–35.
13. Rai BP, Shelley M, Coles B, Somani B, Nabi G. Surgical management for upper urinary tract transitional cell carcinoma (UUT-TCC): a systematic review. BJU Int 2012;110:1426–35.
14. Xylinas E, Rink M, Cha EK, Clozel T, Lee RK, Fajikovic, et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Eur Urol 2015;65:210–7.
15. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factor. Eur Urol 2008;53:720–31.

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. XXV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.**

# LAPAROSCOPIC DECORTICATION OF SIMPLE RENAL CYSTS - A SINGLE INSTITUTION EXPERIENCE

**A. Ivanov**

**Department of urology and general medicine, Medical university-Plovdiv**

**Abstract**

**Simple renal cyst is a relatively common disease of renal parenchyma, with the reported incidence of about 10% in the general population**

**The aim of this study is to present our experience with laparoscopic management of symptomatic simple renal cysts.**

**20 patients underwent laparoscopic decortication for simple renal cysts at our department and were included in the analysis. All procedures were carried out using a transperitoneal approach. Patients underwent radiological follow-up with computerized tomography and/or ultrasonography. Procedural success was defined as no recurrence of the cyst and complete pain relief. Symptomatic success was defined as a significant pain decrease.**

**Laparoscopic transperitoneal decortication represents an effective and safe treatment option in the management of symptomatic renal cysts.**

**Key words: renal cyst; laparoscopy; decortication**

Introduction:

Simple renal cyst is a relatively common disease of renal parenchyma, with the reported incidence of about 10% in the general population (Terada 2002). Most patients with simple renal cyst (90–95%) are asymptomatic and most of these cysts are detected incidentally. Some cysts are associated with flank pain, hypertension, haematuria, infection and obstruction of the upper urinary tract, and such cysts are a major indication for intervention. Before the development of laparoscopic surgery symptomatic cysts were managed by percutaneous aspiration with or with no instillation of sclerosing agents, percutaneous marsupialization or open decortication. The procedure of laparoscopic renal cyst decortication was first described by Hulbert et al. as a good alternative to open surgery (Hulbert 1992). Laparoscopic surgery combines the advantages of a minimally invasive procedure with the effectiveness of cyst resection achieved by open surgery.

The aim of this study is to present our experience with laparoscopic management of symptomatic simple renal cysts.

Material and methods:

Between January 2015 and November 2019 20 patients underwent laparoscopic decortication for simple renal cysts at our department and were included in the analysis. Urine analysis, urine culture, serum electrolytes, ultra-sonography and computed tomography (CT) scan were carried out before each operation. Cysts of all patients enrolled in the study were classified as simple cysts (Bosniak class 1–2). A transperitoneal approach using three ports was used for cyst decortication in all. Pneumoperitonium of 15 mmHg was achieved via a Hasson's technique and a 12mm port was introduced in the umbilical region. Then, two more 5-mm ports were inserted

under direct vision in the flank lateral to the rectus. With a careful dissection the retroperitoneal space was exposed. After visual inspection, the blue dome of the cysts was opened using bipolar scissors and the fluid was aspirated using the suction irrigation device (Fig. 1).

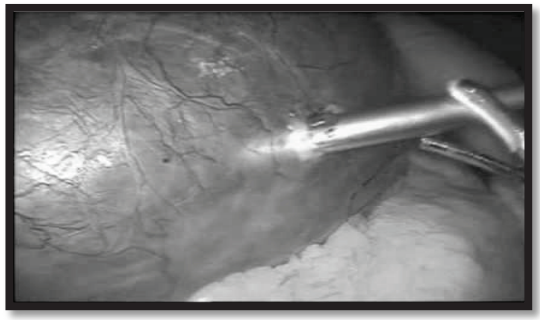


**Fig. 1 Opening and aspiration of the cyst's fluid**

At this point, the cyst wall was excised at its junction with the parenchyma and sent for pathologic interpretation as well as a sample of the fluid obtained for cytological analysis (Fig. 2).

**Fig. 2 Renal cyst decortication**

Patients underwent radiological follow-up with computerized tomography and/or ultrasonography. Procedural success was defined as no recurrence of the cyst and complete pain relief. Symptomatic success was defined as a significant pain decrease.

Results:

The results of this study are presented in Table 1.

| | |
|---|---|
| Patients | 20 |
| male | 11 |
| female | 9 |
| Age | 53.8 ± 14.3 |
| Cyst size | 8.6 ± 2.2 |
| Operative time (min) | 58 ± 15 |
| Blood loss (ml) | 50 ± 7 |
| Hospitalization (days) | 2.8 ± 1.2 |
| Follow up (months) | 16.6 ± 9.0 |
| Success rate | 19/20 (95%) |

**Table 1. Study results**

The mean age of patients enrolled in the study was 53.8 ± 14.3 years. There were 11 male and 9 female patients. The indication for surgery included right or left quadrant or abdominal pain. The mean cyst size was 8.6 ± 2.2 cm. Mean operative time, from skin incision to placement of last stitch was 58 ± 15 minutes. All 20 procedures were completed laparoscopically, without major complications or conversion to open surgery. Estimated mean blood loss during the operation for the patients studied was about 50 mL. All patients had negative cytological and pathological findings for malignancy or any other abnormalities. Patients were hospitalized for a mean of 2.8 ± 1.2 days. Mean duration between the operation and last follow was 16.6 ± 9.0 months. Except one patient, who displayed deterioration of flank pain 1 year after operation and returned to the department, all other 19 patients reported that they were satisfied with the operation outcome.

Discussion:

Simple renal cysts are quite common in adults, with an incidence of at least 20% by age 40 and 33% at age 60 (Laucks 1981). Treatment of simple renal cysts is generally focused on control of symptoms and preventing further complications. Compared with other management modalities, it is widely accepted that open decortication of renal cysts has the highest short- and long-term success rates, however, it also has greater morbidity. Other alternative options include needle aspiration, sclerotherapy and laparoscopic decortication. Decompression of renal cysts by percutaneous needle aspiration, and although simple and minimally morbid , over half of the patients had a re-accumulation of cyst fluid and recurrence of symptoms (Hanna 1996). Sclerotherapy also represented a high recurrence rate as well as a risk for accidental spillage of the sclerosing agent, which can pose a risk of fibrosis when peripelvic cysts are treated in this manner. Minimally invasive techniques have been increasingly used in recent years to treat a wide variety of urologic disorders. Laparoscopic surgery combines the advantages of a minimally invasive procedure with the effectiveness of cyst marsupialization achieved by open surgery. As with open surgery, laparoscopic unroofing and excision of the cyst appears to be effective in not only removing the protruding cyst wall, but, more importantly, in ablating the epithelial surface of the cyst. Additionally, laparoscopic surgery has the advantage of better visualization and magnification of the inner aspect of the cyst using the laparoscope.

Almost all previous studies on laparoscopic management of renal cysts have reported a high satisfaction degree in terms of high success rate, low recurrence rate and minimal morbidity. Reported mean success rates of laparoscopic simple renal cysts decortication is about 90% (Zulluaga 1995; Atug 2006; Shiraishi 2006). In the present study we achieved a radiological and symptomatic success rate of 95%.

Conclusion:

In conclusion, our long-term results show that laparoscopic decortication for simple renal cysts offers not only distinct benefits during surgery but also long-term effectiveness.

Bibliography:


1. Atug F, Burgess SV, Ruiz-Deya G, Mendes-Torres F, Castle EP, Thomas R. Long-term durability of laparoscopic decortication of symptomatic renal cysts. Urology 2006; 68: 272–5.
2. Hanna RM, Dahniya MH. Aspiration and sclerotherapy of symptomatic simple renal cysts: value of two injections of a sclerosing agent. AJR Am. J. Roentgenol. 1996; 167: 781–3.
3. Hulbert JC. Laparoscopic management of renal cystic disease. Semin. Urol. 1992; 10: 239–41.

4. Laucks SP Jr, and McLachlan MS: Aging and simple cysts of the kidney. Br J Radiol 54: 12–14, 1981.
5. Shiraishi K, Eguchi S, Mohri J, Kamiryo Y. Laparoscopic decortication of symptomatic simple renal cysts: 10-year experience from one institution. BJU Int. 2006; 98: 405–8.
6. Terada N, Ichioka K, Matsuta Y, Okubo K, Yoshimura K, Arai Y. The natural history of simple renal cysts. J. Urol. 2002; 167: 21–3.
7. Zulluaga Gomez A, Arrabal martin M, de la Fuente Serrano A, Mijan Ortiz YL, Martinez Torres JL, Fernandez Rodriguez A. Laparoscopic treatment of the symptomatic renal cyst: the indications and bibliographic review. Arch. Esp. Urol. 1995; 48: 282–90.

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. XXV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXV. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2020.**

# СКРИНИНГ ЗА РАК НА ПРОСТАТАТА – ОТ НАЧАЛОТО МУ КЪМ НЕГОВОТО БЪДЕЩЕ

**Ивайло Гецов**
**УМБАЛ „Свети Георги“ гр. Пловдив**
**Клиника по урология**

# PROSTATE CANCER SCEENING – FROM BEGINNING TO THE FUTURE

**Ivaylo Getsov**
**University Hospital “Sveti Georgi”Plovdiv, Bulgaria**
**Clinic of Urology**

**Abstract**

Prostate cancer is one of the best diagnostic cancers in men in the world. The widespread use of PSA as a tumor marker for PCa, an indication of prostate biopsy, has largely been detected in recent years, mainly in advanced conditions. Also ordered very large for negative for carcinoma biopsies, in which it was shown that only elevated values of tPSA. Current trends are to reduce the frequency of unnecessary biopsies.

Key word: prostate cancer, screening for prostate cancer

Ракът на простатната жлеза (РПЖ) е един от най-често диагностицираните карциноми при мъжете в света. По последни публикувани данни на Международната агенция за изследване на раковите заболявания (International Agency for Research on Cancer - IARC) към СЗО той е второто по заболеваемост злокачествено новообразувание след белодробния карцином, а като причина за раковообусловена смъртност сред мъжката популация заема шесто място. РПЖ по-често поразява възрастните мъже в развитите страни, където в структурата на онкологичната заболеваемост заема около 15 % от злокачествените новообразувания, за разлика от развиващите се държави, където този процент е едва (Dechev, 2012).

В световен мащаб нивото на заболеваемост от РПЖ варира в широки граници - от 4,1 на 100 000 в някои държави от Южна и Централна Азия до 126,3 на 100 000 за Ирландия. Нивото на заболеваемост за България е умерено, а спрямо държавите от Европа (69,5 на 100 000) – ниско. Широкото използване на tPSA като туморен маркер за РПЖ, индициращ биопсия на простатната жлеза, доведе до значително увеличение на

откриваемостта на РПЖ през последните десетилетия, главно в развитите държави . Смъртността от РПЖ се увеличава със значително по-бавни темпове в сравнение със заболеваемостта. По-ранната възраст на диагностициране на РПЖ е свързана по-висок риск от раковообусловена смъртност. Според Groenberg H. – 1997, при мъже, диагностицирани с карцином на простатата преди 60-годишна възраст, леталитетът е 80 %, при мъже на възраст 60-69 години – 63 %. За възрастовата група 70-79 години този процент е 53, а при мъже над 80 години – 49 % ( Potosky, 1995,) . Инцидентален, клинично незначим простатен карцином може да бъде открит и при други оперативни интервенции (Antonov, 2019, Dorosiev, 2011)

По отношение на смъртността от РПЖ резултатите в България са близки до средните за Европа съответно 10,9 на 100 000 и 12,1 на 100 000. Вероятни причини за тези данни са липсата на адекватен скрининг в България, което значително намалява броя на подходящите за радикално хирургично и лъчелечение пациенти, както и по-ниската средна продължителност на живота на мъжете в България, сравнена с тази на мъжете в Европа (Bakardzhiev, 2015).

Според EAU масовият скрининг се дефинира като изследване на рискова група без оплаквания. Обикновено започва като част от проучване, където инициативата е на уролози. При т.нар. ранно диагностициране или опортюнистичен скрининг основна роля играе пациентът или семейният лекар. Основни цели на двата вида скрининг са: намаляване на смъртността от простатен карцином (ПК) и удължаване на преживяемостта с подобряване на качеството на живот. Смъртността от ПК в отделни държави варира в широки граници. Така нареченият масов скрининг за РПЖ включва ежегодно изследване на tPSA и ДРИ. Смъртността от РПЖ варира в широки граници в различните държави. Намалена смъртност от РПЖ се отчита в държави като САЩ, Австрия, Великобритания и Франция. Програмата за ранно откриване на РПЖ и избор на подходящо лечение са използвани в областта Тирол, Австрия, като е реализирана 33 % по-ниска смъртност от РПЖ, спрямо останалата част от Австрия. Въпреки това подобно изследване в САЩ не открива статистически значима разлика в смъртността от РПЖ между група, попаднала в опртюнистичен скрининг спрямо друга без скрининг (Lu-Yao.,2002) Други две проспективни проучвания, проследяващи пациенти за седем-годишен период след началото на опортюнистичен скрининг също не установяват статистически значима разлика между контролната и скрининговата групи. Европейското рандомизирано проучване за скрининга на простатния рак - the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), включващо 162 243 пациенти от седем различни държави на възраст 55 – 69 проследява скринингова и група без проведен опортюнистичен скрининг за РПЖ. Статистическа извадка след 9-годишен период показва заболеваемост от 8.2 % за скрининговата и 4.8 % за контролната група. Смъртността от РПЖ за скрининговата група спрямо тази на контролната е 0.80, а абсолютния риск от раковообусловена смъртност е 0.71 на 1000 мъже. Тези данни показват, че 1410 мъже трябва да проведат опортюнистичен скрининг и допълнително 48 пациенти с РПЖ трябва да бъдат лекувани радикално за да се предотврати един смъртен случай, причинен от РПЖ. Заключението на изследователите от ERSPC е, че опотюнистичният скрининг за РПЖ води до намаляване на смъртността с 20 %, но е свързан с висок риск от свръхдиагностика. Истинската полза от ERSPC за скрининга на РПЖ ще бъде ясна едва след 10-15 години, необходими за преценка на преживяемостта и намаляване на случаите с метастатичен туморен процес (Schröder, 2009).

На база резултатите от тези големи проучвания повечето урологични организации констатират, че широко използвания в момента масов скрининг за РПЖ не е най-подходящ, докато опортюнистичниют скриниг трябва да се предлага само на добре информирани мъже. Два ключови въпроса остават отворени: на каква възраст трябва да стартира скрининга и на какъв интервал от време да се повтаря ДРИ и изследването на tPSA. В България масовия скрининг се въвежда през 2012 г, което резултира до повишаване на честотата на простатен карцином.

PSA тестовете са по своята същност несъвършени. Не всички ракови заболявания на простатата секретират PSA, а ненормален PSA не означава непременно, че е налице рак. Разработени са допълнителни инструменти за подпомагане по-ясното идентифициране на мъжете, които имат рак на простатата, като същевременно се избягват ненужните биопсии при тези, които всъщност нямат рак. Общият PSA включва свободен PSA (fPSA) и конюгиран (несвързан) PSA. fPSA е проучван за неговата способност да засили диференциацията между злокачествено и доброкачествено заболяване на простатата. Ракът на простатата може да бъде свързан с по-нисък процент на fPSA. С други думи, мъжете, при които fPSA представлява по-нисък процент от общия PSA, може да се наложи да извършат биопсия на простатата за детекция на рака, докато тези с по-висок процент fPSA е по вероятно да имат доброкачествено заболяване на простатата (Cady , 2009; Antonov, 2019).

В допълнение към fPSA, няколко други стратегии бяха разгледани като начини за подобряване на специфичността на PSA. Една от тях, плътността на PSA, описва връзката между нивото на PSA и размера на простатата, както се определя от обема на простатата при трансректална ехография. Нива на плътност на PSA над 0,15 ng / mL може да бъдат свързани с повишен риск от карцином. Липсват обаче надеждни данни за полезността на плътността на PSA. Времето на удвояване на PSA е продължителността на времето, необходимо за да се удвои стойността на PSA. Това изчисление е по-малко ефективно като скринингов инструмент и се използва по-често за измерване на резултатите след третиране. Стойностите заза скорост на PSA се променят в PSA във времето. Увеличение от 0,35 до 0,75 ng / mL годишно се използва като диапазон, който помага да се определи необходимостта от биопсия на простатата. Въпреки това не съществуват сериозни доказателства, които показват, че скоростта на PSA е важен предиктор за положителни резултати от биопсия (O'Rourke,2011).

Prostate cancer antigen- 3 (PCA3) е некодираща мРНК, която е свръхекспресирана в тъканта на простатата. Този маркер се измерва чрез анализиране на клетките на простатата за свръхекспресия чрез проба от урина след масаж на простатата (Marks, 2007). PCA3 е одобрен от Американската администрация по храните и лекарствата (FDA) през 2012 г. за мъже над 50 години с една или повече отрицателни биопсии на простатата, при които се обсъжда извършването на поредна биопсия. Някои проучвания предполагат по-голяма диагностична точност, използвайки PCA3 вместо общ или процентен fPSA за идентифициране на рак при повторна биопсия. Понастоящем няма достатъчно данни, които да подкрепят използването на уринарни PCA3 тестове за скрининг на рак на простатата, но може да е полезно при определяне на нужда от повторни биопсии. Необходими са повече изследвания за допълнителни маркери за урина, като комбиниране на PCA3 с други биомаркери в панел като TMPRSS2: ERG, генна амплификация, открита в 50% от рака на простатата (Loeb,2016).

Изучават се няколко нови стратегии за подобряване на скрининга на рака на простатата. Индекса за здраве на простатата – Prostate health index (phi) е комбинация от три кръвни теста. PHI комбинира общият и fPSA плюс нов анализ, [-2] proPSA, който е изоформа на fPSA (Loeb,2016). PHI може да бъде разумен избор за вторично тестване за мъже, при които ще се помогне за вземане на решения за първоначална или повторна биопсия, с 95% чувствителност (Loeb, 2016). 4KSCORE е анализ, който комбинира четири специфични за простатата биомаркери (общ PSA , fPSA, PSA и hK2) с клинична информация (възраст, предходна биопсия на простатата, ректални изследвания). Резултатът предоставя на пациента риск от откриване на биопсията от високорисков рак на простатата въз основа на модела за предсказване (Parekh, 2015). 4KSCORE е добавен към насокитете през 2016 г. като вторичен вариант за тестване преди първоначална или последваща биопсия на простатата. Select MDx е тест за урина, разработен от профила на mRNA, който измерва нивата на DLX1 и HOXC6, за да помогне селекцията на пациента за биопсия на простатата. Тя се събира след ректално туширане и се отчита като степен на риска. Всички гореспоменати тестове не са експериментални методики, а са достъпни за използване в клиничната практика (Van Neste, 2016)

Мултипараметричният ядрено-магнитен резонанс (мЯМР) на простатата е валидирано като средство за откриване и по-нататъшно характеризиране на простатни тумори, с по-добра сензитивност от трансректалната ехография (Дечев, 2013). Клиничните сценарии, при които тази технология може да се използва, включват мъже с трайно повишаващ се PSA при установяване на предишна доброкачествена биопсия или мъже на активно наблюдение с повишаващи се PSA. Докато мЯМР е полезен за идентифициране на целевите лезии на простатата, които трябва да бъдат биопсирани, това не е заместител на PSA за скрининг или биопсията за диагностика (Brawley, 2016).

Диагностика като ранен простатен антиген 2 на рак на простатата (EPCA-2) и саркозин не са намерени като полезни и понастоящем няма клинична роля за единични нуклеотидни полиморфизми (Loeb, 2016). Въпреки това търсенията в тази насока продължават (Delkov, 2019). Метаболомиката се очертава като обещаващ инструмент в развитието на биомаркерите за диагностика на рака на простатата. Крайната цел на скрининга за рак на простатата трябва да бъде намаляване на заболеваемостта и страдащи от напреднало заболяване, без да причинява вреда на мъжете, които не се нуждаят от лечение на заболяване с нисък риск.

Необходими са повече изследвания за валидиране и създаване на рентабилни биомаркери, модалности за изображения и геномни тестове за скрининг на рак на простатата. Съвременните тенденции в персонализираната медицина имат отношение не само към лечението, но и към диагностиката и скрининга (Antonov, 2020).

Библиография


1. Доросиев Е, Кънчев С, Попов В. Рак на простатата - значение на скрининговата диагностика. Health.bg 2010;8(5):40-41.
2. D Delkov, L Ioanidu, J Ouzunova, I Dechev
3. Oncometabolites in urine-a new possibility for early detection and prognosis of clinical progression of prostate gland cancer FOLIA PALLIATRICA 1, 32-37 (in Bulgarian)

4. И. Бакърджиев, И. Дечев, П. Антонов, А. Иванов, Д. Делков, М. Младенова, С. Бачурска, Д. Давчева. Диагностика на простатен карцином - сравнително проучване между две европейски клиники Научни трудове на Съюза на учените - Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина .,том 16: 190-195. 2015
5. Ив. Дечев, Ив. Бакърджиев, П. Антонов Епидемиологични аспекти на рака на простатата. Научни трудове на Съюза на учените Пловдив, том XIV: 57-67. 2012
6. Ив. Дечев, Ив. Бакърджиев, П. Антонов Роля на трансректалната ехография в диагностиката на простатния карцином. Научни трудове на Съюза на учените Пловдив, том XIII: 52-58. 2013.
7. Петър Антонов, Атанас Иванов, Иван Дечев Инцидентално открити простатни карциноми при пациенти лекувани за хиперплазия на простатата -. Научни трудове на Съюза на учените - Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина . том 23. 196-200. 2019
8. П. Антонов, И. Дечев, Д. Калинов Роля на простатно-специфичният антиген в клиничната практика. Follia paliatrica 2019 (3): 24-30
9. П. Антонов, Карцином на простатната жлеза – от парадигмите към персонализираната медицина., Medical magazine 2020 (10)
10. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC et al. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. JAMA 1995; 273(7): 548-552.
11. S. Loeb, H. Lilja, A. Vickers Beyond prostate-specific antigen: utilizing novel strategies to screen men for prostate cancer. Curr Opin Urol, 26 (2016), pp. 1-7
12. J. Cady Prostate cancer diagnosis and staging W. Hogle (Ed.), Prostate Cancer, Oncology Nursing Society,
13. M. O'Rourke The prostate-specific antigen screening conundrum: examining the evidence Semin Oncol Nurs, 27 (2011), pp. 251-259
14. L.S. Marks, Y. Fradet, I.L. Deras, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy Urology, 69 (2007), pp. 532-535
15. S. Loeb, M. Sanda, D. Broyles, et al. The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer J Urol, 193 (2015), pp. 1163-1169
16. D. Parekh, S. Punnen, D. Sjoberg, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high grade prostate cancer Eur Urol, 68 (2015), pp. 464-470
17. L. Van Neste, R. Hendriks, S. Dijkstra, et al. Detection of high-grade prostate cancer using a urinary molecular biomarker-based risk score Eur Urol, 70 (2016), pp. 740-748
18. O. Brawley, I. Thompson, H. Gronberg Evolving recommendations on prostate cancer screening D. Dizon (Ed.), American Society of Clinical Oncology Educational Book, American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA (2016), pp. e80-e87

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

# FLEXIBLE URETEROSCOPY FOR KIDNEY STONES - EFFICACY AND SAFETY

**I. Getcov**
**Department of urology and general medicine,**
**Medical university-Plovdiv**

**Abstract**

**The aim of this study is to present the efficacy and safety of flexible ureteroscopy for renal calculi with a burden of <2 cm, as well as the prevention and treatment of complications.**

**A total of 38 patients treated with flexible ureteroscopy and laser lithotripsy were retrospectively analyzed. Evaluation of the stone-free rate, effectiveness, safety, surgical technique, incidence of complications, and relevant treatments was carried out.**

**All patients underwent only one lithotripsy procedure. The success rate of flexible ureteroscopy was 94.7% (36/38). Among the 36 cases, the total lithotripsy success rate was 97.2% (35/36). The total stone-free rate after 8 weeks post-operation was 94.4% (34/36), the stone-free rate of the lower calyx was 77.7% (7/9); it was 94.1% (16/17) in the middle–upper calyceal and renal pelvis. The incidence of complications was 13.1% (5/38). None of the patients had serious adverse outcomes.**

**Flexible ureteroscopy represents an optimal treatment option for selected renal calculi with burden of <2 cm.**

**Key words: flexible ureteroscopy; stones; laser**

Introduction:

The European Association of Urology (EAU) guidelines for the treatment of intrarenal calculi <20mm recommend extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) and retrograde intrarenal surgery (RIRS) as the first-line therapy (EAU Guidelines 2020). Success rates of ESWL are far from satisfactory and may vary from 80% from those smaller than 1cm to 54% for stones grater than 2cm (Vallancien 1988; Chitalov 2003; Ivanov 2015). Marshall first reported the application of flexible ureteroscopy for clinical diagnosis (Marshal 1964). The combination of refinements in endoscopic technology, innovations in intracorporeal lithotripsy and the introduction of fiberoptic based, actively deflectable, flexible ureteropyeloscopes allow retrograde ureteroscopic management of calculi with improved safety and efficacy of stone fragmentation. This less invasive treatment modality has proved efficacious compared with PCNL in a number of reports with success rates as high as 95% depending on stone size and location within the collecting system.

The aim of this study is to present the efficacy and safety of flexible ureteroscopy for renal calculi with a burden of <2 cm, as well as the prevention and treatment of complications.

Material and methods:

For the period January 2019- January 2020 a total of 38 patients treated with flexible ureteroscopy and laser lithotripsy were retrospectively analyzed. Patients were placed in the dorsal

lithotomy position under spinal anesthesia. A rigid ureteroscope was inserted from the ureter to the renal pelvis to dilate the ureter. All the flexible ureteroscopy procedures were ureteral sheath-assisted to allow for optimal visualization, to maintain low intra-pelvic pressure, and to facilitate extraction of stone fragments. After rigid ureteroscopy, a guide wire was directly placed into renal pelvis. The ureteroscope was then pulled out, and an F14 ureteral sheath was inserted. After the outflow of urine from the ureteral sheath, the guide wire was pulled out. A disposable flexible ureteroscope and a 273μm holmium laser fibre were subsequently used for treatment. Usual technique for stone fragmentation was dusting and basketing was performed on the fragments larger than 2 mm. Following the lithotripsy, a double-J stent was placed. In the absence of fever or bacteremia, the catheter was removed on the first day post- operation. Common broad-spectrum antibiotics were used for prophylaxis. X-rays of the kidneys, ureters, and bladder (KUB) or CT was performed at 4 and 8 weeks postoperatively to assess the effects of surgery.

Results:

Based on the retrospective analysis, the demographics of patients and calculi are shown in Table 1.

| | |
|---|---|
| Sex | |
| male | 28 |
| female | 10 |
| Age (years) | 39 ± 23 |
| Stone size (cm) | 1.34 ± 0.44 |
| Localization | |
| Upper calyx | 8 |
| Middle calyx | 10 |
| Lower calyx | 9 |
| Pelvis | 11 |

**Table 1. Demographics and stones**

The outcomes of operation are presented in Table 2.

| | |
|---|---|
| Operative time (min) | 58.3 ± 16.4 |
| Hospitalization (days) | 3.4 ± 1.7 |
| Success rate of FURS | 94.7% (36/38) |
| SFR at 8 weeks | 94.4% (34/36) |
| Lower calyx | 77.7% (7/9) |
| Pelvis, middle and upper calyx | 94.1% (16/17) |

**Table 2. Operation outcomes**

All patients underwent only one lithotripsy procedure. The success rate of flexible ureteroscopy was 94.7% (36/38). Among the 36 cases, the total lithotripsy success rate was 97.2% (35/36). The total stone-free rate after 8 weeks post-operation was 94.4% (34/36), the stone-free rate of the lower calyx was 77.7% (7/9); it was 94.1% (16/17) in the middle–upper calyceal and renal pelvis.

The incidence of complications was 13.1% (5/38). None of the patients had serious adverse outcomes (Table 3.).

| Complications | |
|---|---|
| Hemorrhage | 1 |
| Steinstrasse | 1 |
| Bacteremia | 1 |
| Fever | 1 |
| Ureteral trauma | 1 |

**Table 3. Post-operative complications**

Transfusion and conservative therapy were conducted in a severe hemorrhage patient without surgical treatment. Steinstrasse patient underwent ureteroscopy to remove stones in the distal ureter. Antibiotic and fluid treatments were routinely given in patients with infectious complications. Ureteral injury was treated with a double-J stent in place for 6 weeks without stenosis as complication.

Discussion:

The use of flexible ureteroscopy for renal calculi has been reported in the literature. The safety and prevention of complications are crucial for the advance of flexible ureteroscopy. The advances in flexible ureteroscopy and intra-corporeal lithotripsy have revolutionized the treatment of intrarenal calculi. Current technology allows access to and treatment of calculi throughout the intrarenal calyceal system using a single procedure, with stone-free rates up to 88% (Grasso 1996). Furthermore, the use of an access sheath increases the ease of passing the ureteroscope while minimizing intrarenal pressures and allowing removal of large stone fragments (Kourambas 2001). The combination of current-generation flexible ureteroscopes and the holmium laser allows for excellent fragmentation rates in an outpatient procedure, with low postoperative complications (Gupta 2007). The use of nitinol baskets allows for retrieval of the stone burden that may be left in situ following the holmium: yttrium-aluminum-garnet (YAG) laser (Kourambas 2000). Recent literature indicates that the overall complication rate of ureteroscopy is between 6% and 16% (Fabrizio 2003). In our study, the overall complication rate was 13.1%. Most common complication is the presence of stuck fragments in the distal ureter- “steinstrasse” which is usually dealt with medical expulsive therapy and retrograde ureteroscopy (Delkov 2015; Ivanov 2015).

Conclusion:

Flexible ureteroscopy and holmium laser treatment can be an optimal approach for selected renal calculi with a burden of <2 cm, especially in patients with repetitive ESWL failures, obesity, and hemorrhagic disease or for lower calyceal and calyceal diverticular calculi. The selection of these cases is based on the collecting system anatomy and calculi position, as well as the patient’s physical condition, accompanying diseases and wishes, in addition to the surgeon’s experience. The effectiveness and safety of the procedure are closely related to the preoperative evaluation and surgical technique, as well as a better understanding of the inducement and treatment of complications.

Bibliography:


1. A. Ivanov, I. Dechev, P. Antonov, I. Bakyrdzhiev, D. Delkov. Predictive value of stones' size and site about the success of ESWL. Scientific Works of the Union of Scientists in Bulgaria – Plovdiv. Series G. Vol. XVI: 180-185. 2015
2. A. Ivanov, P. Antonov, I. Bakyrdzhiev, I. Dechev. Retrograde ureterolithotrisy in single or multiple "street stone" after extracorporeal lithotripsy. Scientific Works of the Union of Scientists in Bulgaria – Plovdiv. Series G. Vol. XVIII: 143-147. 2016
3. Chitalov J, Shopov A. Our experience in ESWL for negative stones. "Urologia" Vol. 2: 64-66. 2003
4. D.Delkov, I. Dechev, A. Ivanov, P.Antonov, I. Bakyrdhiev. Medical expulsive therapy with Tamsulosin after ESWL in stones in the distal part of the ureter. Scientific Researches of the Union of Scientists in Bulgaria – Plovdiv. Series G. Vol. XVI: 186-189. 2015
5. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
6. Fabrizio MD, Behari A, Bagley DH. Ureteroscopic management of intrarenal calculi. J Urol 1998;159:1139–43.
7. Grasso M. Experience with the holmium laser as an endoscopic lithotrite. Urology 1996;48:199–206.
8. Gupta PK. Is the holmium:YAG laser the best intracorporeal lithotripter for the ureter? A 3-year retrospective study. J Endourol 2007;21:305–9.
9. Kourambas J, Delvecchio FC, Munver R, Preminger GM. Nitinol stone retrieval-assisted ureteroscopic management of lower pole renal calculi. Urology 2000;56: 935–9.
10. Kourambas J, Byrne RR, Preminger GM. Does a ureteral access sheath facilitate ureteroscopy? J Urol 2001;165: 789–93.)
11. Marshall V. Fiber optics in urology. J Urol 1964;91:110-4.
12. Stav K, Cooper A, Zisman A, Leibovici D, Lindner A, Siegel YI. Retrograde intrarenal lithotripsy outcome after failure of shock wave lithotripsy. J Urol 2003;170:2198–201.
13. Vallancien G, Defourmestraux N, Léo JP, et al. Outpatient extracorporeal lithotripsy of kidney stones: 1,200 treatments. Eur Urol. 1988;15(1-2):1-4.

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

# ЛЕЧЕНИЕ НА ИНТЕРСТИЦИАЛЕН ЦИСТИТ/ХРОНИЧНА БОЛКА В ПИКОЧНИЯ МЕХУР С ИНТРАВЕЗИКАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХУАЛУРОНОВА КИСЕЛИНА

**Петър Антонов**
**Медицински университет гр. Пловдив**
**Катедра по урология и обща медицина**

# TREATMENT OF INTERESTICIAL CYSTITIS/PAINFUL BLADDER SYNDROME BY INTRAVESICAL INSTILLATION OF SODIUM HYALURONATE

**Petar Antonov**
**Medical University of Plovdiv**
**Department of Urology and General Medicine**

**Abstract**

**Interstitial cystitis is a chronic disease characterized by frequent urination, bladder pain, nocturia, and a sense of urgency. It is well known that it usually affects women. many therapeutic options with different efficacy have been described. the restoration of the glucose-amino-glycan layer is a therapeutic option aimed at the pathogenesis of the disease.**

**Key words: interstitial cystitis, Intravesical Instillation of Sodium Hyaluronate**

**Въведение**

Интерстициалният цистит е хронично заболяване, характеризиращо се с често уриниране, болка в пикочния мехур, никтурия и чувство за неотложност (Dimitrakov 2001). Добре известно е, че обикновено засяга жените. Разпространението на интерстициален цистит варира от 10 до 510 случая на 100 000 население. Интерстициалният цистит често обаче се поставя като диагноза при изключване на други заболявания и прични за симптомите. За това състояние са предложени много етиологични фактори, включително автоимунен отговор, активиране на мастоцитите, невропатични промени, окултна инфекция, токсични вещества в урината и първичен дефект в гликозаминогликановия слой на лигавицата на пикочния мехур. Предполага се, че дефект в гликозаминогликановия слой позволява достъп на различни компоненти на урината, като йони, микроорганизми и токсични молекули, до уротела на пикочния мехур, а нивата на хиалуронова киселина в урината корелират с интерстициалния цистит.

Гликозаминогликановата (GAG) заместваща терапия е една от най-популярните схеми за лечение на интерстициалния цистит. Процент на позитивен отговор е между 30% и 80% от лекуваните пациентки. Описано е интравезикално приложение и на различни

вещества като пентозан полисулфат, хепарин и хондроитин сулфат. Повечето проучвания са неконтролирани и краткосрочни наблюдения.

**Цел.**

Нашата цел беше да проведем собствено проучване за ефективността и ползите при приложение на натриев хиалуронат интравезикално при пациенти с интерсициален цистит.

**Материали и методи.**

Извършено е проспективно проучване при амбулаторно лекувани 12 пациенти с интерстициален цистит за 1 година. Оценката на симптомите е чрез визуално-аналогова скала за болка, брой уринирания и обем на урината. За обективизиране на изледваните параметри пациентките ползваха дневник на уриниране и съд с възможност за измерване на урината.

**Резултати.**

Средната възраст на проучваната група пациенти е 58 години (обхват 47-62). Извършена е оценка след всяко интравезикално приложение, както и 3 месеца след приключване на лечението. Броя на микциите преди започване на лечението са били средно 12 за денонощие, с постепенно понижаване до 9 на вторият месец от лечението и съответно 7 за денонощие през третия месец. Обема на урината за една микция преди започване на лечението е 120 мл, повишаващо се до 185 мл и 230 мл, съответно през 2 и 3 месец. Болката според визуално-аналоговата скала започва от 8 точки, постепенно понижаваща се до 6 и 5 точки през 2 и 3 месец (Табл.1)

Табл. 1. Изследвани показатели – преди започване на лечението, на 2 и 3 месец

| Показател | Преди започване | 8 седмица | 3 месец |
|---|---|---|---|
| Брой микции | 12 | 9 | 7 |
| Обем на урината за микция | 120 | 185 | 230 |
| Оценка на болката | 8 | 6 | 5 |

**Дискусия.**

През 1987 г. Националният институт по диабет, заболявания на храносмилателната система и бъбреците на САЩ определя клиничните и цистоскопски критерии за диагностициране на интерстициален цистит, които включват болки в пикочния мехур, неотложни позиви за уриниране, с наличие на признаци потвърждаващи патология на пикочния мехур, които изключват друга възможна диагноза (Gillenwate, 1987, Wein, 1990 ). Интерстициалният цистит възниква при прогресиране на заболяването, засягащо субепителния слой на лигавицата или при увреждане на важен компонент – глюкозоаминогликаните (ГАГ), от които зависи правилното функциониране на уротела (Hanno, 1990, Parsons, 2007, Dimitrakov 2000) . От ГАГ само хиалуроновата киселина

съществува в самостоятелна форма, а останалите (хондроитин сулфат, дерматин сулфат, каратин сулфат, хепарин сулфат) образуват протеогликани. Веригите на ГАГ са с променлива дължина и могат да достигнат от няколко до десетки килодалтона, само хиалуроновата киселина прави изключение достигайки до няколко хиляди килодалтона. Различни фактори, които могат необратимо да увредят ГАГ, могат да доведат до хронично увреждане на уроепителa и вследствие на това до възпаление. Възстановяването на структурата на ГАГ цели предотвратяване на възпалението и сензорната чувствителност и е основна терапевтична цел при лечението на интерстициалният цистит (. Han , 2015, Ly, 2012)

Заключение

Самостоятелното приложение на хиалуронова киселина чрез интравезикална инстилация за повлияване на симптомите на жени със интерстициален цистит е обещаваща терапевтична възможност като начални резултати от лечението.

Библиография


1. Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28–29, 1987. J Urol 1988;140:203–6.
2. A. Wein, P. Hanno, J. Gillenwater. Interstitial cystitis: an introduction to the problem Interstitial cystitis, Springer-Verlag, London (1990).
3. P.M. Hanno, J.R. Landis, Y. Matthews-Cook, J. Kusek, L. Nyberg Jr. The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study J Urol, 161 (1999), pp. 553-557
4. Parsons C. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. Urology 2007 Apr;69(4 Suppl):9-16.
5. Han X, Wu X, Li B et al. The effects of intravesical therapy with hyaluronic acid for painful bladder syndrome: Preliminary Chinese experience and systematic review Taiwan J Obstet Gynecol. 2015 Jun;54(3):240-7
6. Lv YS, Zhou HL, Mao HP, Gao R, Wang YD, Xue XY. Intravesical hyaluronic acid and alkalinized lidocaine for the treatment of severe painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol J. 2012 Dec;23(12):1715-20
7. J.Dimitrakov, J. Tchitalov, T. Zlatanov, D.Dikov, G. Ramadi. Recmbinant Human Nerve Growth Factor in the treatment of Interstitial Cystitis: Preliminary Results. Interstitial Cystitis and Bladder Research - USA, 2000, Oct.,83
8. Dimitrakov J, Tchitalov J, Zlatanov T, et al: Corticotropin-releasing hormone perturbations in interstitial cystitis patients: Evidence for abnormal sympathetic activity. Urology 2001;57(Suppl 1):128.

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

# ПАРАУРЕТРАЛНА КИСТА НА ЖЛЕЗАТА НА СКЕНЕ – ОПИСАНИЕ НА РЯДЪК СЛУЧАЙ И ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

**Петър Антонов**
**Медицински университет – Пловдив**
**Катедра по урология и обща медицина**

# PARAURETHRAL SKENE'S DUCT CYST – RARE CLINICAL CASE AND SHORT REVIEW IN THE LITERATURE

**Petar Antonov**
**Medical University – Plovdiv**
**Department of Urology and General Medicine**

**Abstract**

Skene's duct cysts are a rare finding in the paraurethral area in women. Knowledge of all diseases in this area is important for the correct choice of therapeutic strategy. The described clinical case aims to enrich the knowledge of diseases in this anatomical area.

Key words: paraurethral cyst, Skene duct cyst

## Въведение

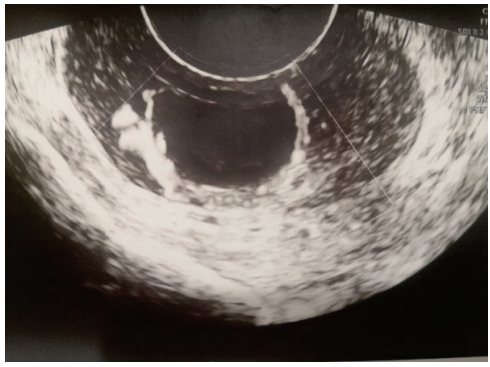
През 1880 г. Александър Скене открива простатна жлезиста тъкан разположена в близост до двата големи канала, съседни на женска уретра, като по този начин доказва съществуването на женската простата (Skene, 1880) Преди откритието на Скене няколко изследователи допускат възможността за съществуването на женска простата. Гален за първи път обсъжда идеята за женската простата, но той вярва, че простатната тъкан е разположена по-близо до фалопиевите тръби, отколкото уретрата. През 1672 г. де Граф описани канали в непосредствена близост до външният отвор на уретрата при жени и считат, че тези структури дренират простата при жените (de Graaf, 1672). През 40-те години Хъфман описа жлезите на Скене като разположени главно по протежение на дисталната половина на уретрата. Хъфман също отчита важността на жлезите на Скене и различните заболявания, които могат да възникнат от тях. Той отчита, че възпалението и дразненето на жлезите може да доведе на кистозно уголемяване. Това може да доведе до запушване и образуване на абсцес на предната вагинална стена и уретрата при създаване на уретра-вагинални фистули (Hofman, 1943) Докладвани са единични случаи на парауретрални кисти получени от жлезата на Скене (Busto, 2010). В диференциалната диагноза се включват киста

на Бартолиновата жлеза, епидермоидна киста, липом, уретроцеле и уретрален дивертикул (Omole, 2003)

Описание на случая

Жена на 33 –годишна възраст, с диагностицирана парауретрална киста по време на втора нормално протичаща бременност. Анамнестично съобщава за болка и дискомфорт във влагалището, липсва фебрилитет или асоциирана гинекологична инфекция. Поради очаквано естествено родоразрешение, преди раждането от наблюдаващият акушер-гинеколог е извършена пункция и евакуация на съдържимото за осигуряване на безпроблемно раждане. Насочена след раждането към уролог, поради интимната близост със стената на уретрата. След преглед (фиг.1) и ехографско изследване (фиг.2) се взе решение за оперативно лечение, поради рецидив на размера на парауретралната формация. Интраоперативно се извърши ексциязия и отпрепариране на кистата. Поради установяване в края на операцията на лезия на уретрата, поради риск от възникване на уретровагинална фистула се извърши пластика и възстановяване на лезията. Уретралният катетър се свали на 10 ден постоперативно. Хистологичното изследване потвърждава клиничната диагноза. В периода на наблюдение (1 година) липсват генито-уринарни смущения и оплаквания.

**Фиг.1 Предоперативен изглед**



**Фиг.2. Образ от ултразвукова диагностика**

Дискусия

Чифтните периуретрални жлези на Скене, приемани като хомоложни на мъжката простата, се разполагат в близост на и под уретрата. Ембрионално те се образуват в 3 месец от бременността (Hofmann, 1948). Физиологично тяхната функция е да отделят слузеста течност която помага за лубрикацията на уретралния метус. Жлезите и прилежащите им канали обикновено са с дължина по-малка от 1,5 cm. Каналите са облицовани от преходен епител, който преминава към стратифициран плоскоклетъчен епител в отвора на жлезата (Johnson, 1922).

Кистите на жлезите на Скине са много редки, като в литературата се съобщават само единични случаи. Както при кистата на бартолиновия канал, лезията обикновено възниква вторично спрямо обструкцията. Кистите обикновено се представят като солидни лезии със съпътстваща болка, диспареуния, дизурия и смущения в уриниране. Описаните лезии обикновено са от 2 до 3 cm, но са докладвани до 8 cm (Zaviacic. 1997). От клинична гледна точка трябва да се направи пълна урологична оценка, за да се изключат други лезии, като дивертикул на уретрата, уретероцеле и парауретрални тумори. Отличителен белег е, че компресирането на кистата на жлезата на Скене, за разлика от дивертикула на уретрата, не води до екстравазация на течност. ЯМР на таз и цистоуретроскопия, са полезни за разграничаване между двете, чрез определяне дали има комуникация между лезията и

уретрата. От първостепенно значение е да се определи дали вагиналната киста е с уретрален произход, тъй като ексцизия без помощта на уретрален катетър и липса на следоперативен дренаж на уретрата може да доведе до уретровагинална фистула.

Заключение

Парауретралните кисти са рядка находка, повечето представляват доброкачествени образувания. Познаването на възможните нозоологични причини е от решаващо значение за правилният избор на терапевтично и хирургично поведение.

Библиография


1. A.J.C. Skene. The anatomy and pathology of two important glands of the female urethra. Am J Obstet, 13 (1880), pp. 265-270
2. de Graaf R. De Mulerium Organis Generationi Inser-ventibus Tracatus Novus, Demonstrans Tam Hominesset Aminalis Caetera Omina, Quac Vivipara Dicuntur, Haud Minue Quam Ovipara ab Ovo Origimem Ducere. The Netherlands: Leyden; 1672:66
3. Huffman JW. The detailed anatomy of the para-urethral ducts in the adult human female. Am J Obstet Gynecol.1948;55(1):86–101.
4. Busto Martin L, Barguti I, Andraca AZ, Gómez IR, Castañón LB. Cyst of the Skene's gland: report of four cases and bibliographic review. Arch Esp Urol. 2010;63(3):238–242 [in English, Spanish]
5. Omole F, Simmons BJ, Hacker Y. Management of Bartholin's duct cyst and gland abscess. Am Fam Physician. 2003;68(1):135–140.
6. .Johnson FP. The homologue of the prostate in the female. J Urol. 1922;8:13–33.
7. Zaviacic M, Danihel L, Ruzicková M, et al. Immunohistochemical localization of human protein 1 in the female prostate (Skene's gland) and the male prostate. Histochem J. 1997;29(3):219–227

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

# КАРУНКУЛ НА УРЕТРАТА – ПОВЕДЕНИЕ И КРАТЪК ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

**Петър Антонов**
**Медицински университет гр. Пловдив**
**Катедра по урология и обща медицина**

# URETHRAL CARUNCLE: MANAGEMENT AND SHORT REWIEW OF THE LITERATURE

**Petar Antonov**
**Medical University Plovdiv**
**Department of Urology and General Medicine**

**Abstract**

Caruncle of the urethra is a common condition, both by general practitioners and by gynecologists and urologists. Although usually asymptomatic, it can cause anxious physical symptoms ranging from bleeding, pain, soreness, and dysuria. The clinical differential diagnosis of urethral or periurethral formations is broad and includes a number of caruncle-like lesions, such as condyloma, urethral prolapse, periurethral abscess, or other benign or malignant neoplasm.

Key words: urethral caruncle

Карункулът на уретрата е описан за първи път през 1750 г. от Самуел Шарп. Представлява доброкачествена полипоидна лезия на уретрата, която обикновено се представя като плътен израстък в долната част на дисталният край на уретрата. Най-често се наблюдава при жени в менопауза, въпреки че има редки случаи, съобщени при момичета и жени в пременопауза.

Карункулът на уретрата често се нарича и пролапс на уретрата и уретрален полип от много автори. Уретралният пролапс е периферна изпъкналост на лигавицата, обграждаща уретралния метус и обикновено се наблюдава при момичета преди настъпване на пубертета или при жени след менопаузата. За разлика от това, карункулът на уретрата е единичен квадратовиден пролапс на лигавицата, който характерно се наблюдава при жени в менопауза. Смята се, че уретралните полипи са аналози на карункулите на уретрата, наблюдавани при момичета с пременалхална форма. Това са заболявания с различна тежест и са използвани взаимозаменяемо в литературата от много изследователи (Palmer, 1948).

Карункулът на уретрата е често срещано състояние, както от общопрактикуващите лекари, така и от гинеколозите и уролозите. Макар и обикновено безсимптомно, той може да причини тревожни физически симптоми, вариращи от кървене, болка, болезненост,

тенезми и дизурия. В миналото клиницистите са отделяли на уретралния карункул далеч повече внимание отколкото настоящем. Въпреки че, е позната нозоология в медицината в продължение на повече от два века, карункулът на уретрата все още е много слабо разбрано състояние и настоящата литература до голяма степен не е в състояние да насочи общопрактикуващите лекари, гинеколозите и уролозите към подходящото поведение (Ferrier, 1927). Въпреки че са предложени различни стратегии за лечение, липсва консенсус сред урогинеколозите относно единно поведение. В сегашната литература има недостиг на базирано на доказателства лечение за уретралният карункул и повечето от възможностите за лечение се ръководят главно от отделни доклади за случаи и ретроспективни изследвания.

**Цел**

Целта на доклада е систематичният преглед на достъпната литература относно стратегиите за лечение на карункула на уретрата и споделяне на собствения опит.

**Материали и методи**

Извършен е ретроспективен анализ на 14 пациентки с карункул на уретрата преминали през клиниката по урология на УМБАЛ „Свети Георги“ гр. Пловдив за 6 месечен период.

**Резултати**

За 6 месеца са лекувани хирургично – 14 пациентки. Средна възраст е 69 години (обхват 58-83 години). Използван метод на лечение е била хирургична ексцизия в здраво с последващо пластично възстановяване на външният отвор на уретрата. Предхождаща оперативната интервенция диагностика чрез цистоскопия е извършена при 2 пациентки, като не е открита друга патология. Хистологично изследване на оперативно отделеният материал е извършен при всички пациентки, като не са установени други патологични отклонения освен карункула. Ранни постоперативни усложнения не са наблюдавани, а късни са установени при две пациентки – стеноза на външния отвор на уретрата.

**Дискусия**

Уретралният карункул е доброкачествена полипоидна лезия, възникваща в уретралния метус предимно при жени в менопауза и много по-рядко при мъже и предпубертални жени . Не е установена категорична връзка със злокачествено заболяване, друга урологична патология или системно заболяване, въпреки това етиологията и патогенезата на карункула на уретрата не са категорично установени (Chiba, 2015)

Клиничната диференциална диагноза на уретралните или периуретрална формации е широка и включва редица лезии, които могат да се проявят подобно на карункула, като кондилома, пролапс на уретрата, абсцес на периуретралната жлеза или друга доброкачествена или злокачествена неоплазма. Макар и необичаен, спектър от новообразувания (аденокарцином, уротелиален карцином, плоскоклетъчен карцином, меланом, лимфом и саркома) може клинично да имитира уретрален карункул. В такива случаи биопсията или ексцизията с хистопатологично изследване на изрязана тъкан ще идентифицира пациентите със злокачествена неоплазма, имитираща карункул. В предходна

наша публикация сме описали рядък случай на тромбозирал хемангиом на женската уретра, което представлява казуистична рядкост (Ivanov,2014).

Често срещаните оплаквания са кървене или забелязване на кръв по бельото, хематурия, болка, дизурия или просто палпираща се формация. В ретроспективно проучване на Conces 32% от жените са били безсимптомни, а често срещаните симптоми са постоянна болка (37%), хематурия (27%) и дизурия (20%). Уретралните карункули е малко вероятно да причинят симптоми на изпразване на пикочния мехур, въпреки, че има отделни случаи на остро задържане на урина причинено от уретрален карункул (Coban, 2018).

Точната етиология и патогенезата на карункула на уретрата не са известни, но са застъпвани много теории, като никоя от тях не предлага задоволително обяснение. Уретралното дразнене и травма както и недостигът на естроген са предложени като възможни етиологични фактори (Burkland, 1952). От друга страна някои автори считат инфекцията и хронично възпаление като основна причина за уретралните карункули (Gutierrez, 1936) . Предложена е и теорията, че разкъсването на кисти на каналите на Skene води до образуване на уретрални карункули. През 40-те години на 20 век за първи път е предложено схващането, че, уретралните карункули са причинени от атрофия на вагиналната тъкан след менопауза (Novac, 1943). Dmochowski и сътр.(1994) , предлагат хипотеза, че урогениталната атрофия поради естрогенна недостатъчност играе важна роля за развитието на уретрален пролапс при жени в менопауза и може да допринесе за развитието на уретралния карункул по подобен механизъм. Хроничното дразнене на откритата уретрална лигавица допринася за патогенезата на карункула на уретрата и тази теория се подкрепя по категоричен начин на базата на хистологичните находки на хроничното възпаление.

Асимптоматичните пациенти, които не изискват лечение се нуждаят само от даване на указания и информация за заболяването , от друга страна обаче за онези пациенти които са симптоматични и се нуждаят от лечение няма консенсус за поведението. Настоящите възможности за подход на симптоматичните уретрални карункули включват консервативно и оперативно лечение. Подходящо е консервативно лечение с локални естрогени и локални противовъзпалителни лекарства което се счита за първа линия (Conces, 2012)

Хирургическата интервенция традиционно се препоръчва за жени с големи симптоматични лезии, неуспех от консервативно лечение, за тези със съмнителна за малигнен процес диагноза или такива с нетипични прояви. В литературата са описани различни хирургични техники като прищипване, лигиране, изрязване, каутеризация чрез топлина, унищожаване с химикали и фулгурация (Park, 2004).

Потенциалните усложнения от хирургичната ексцизия, цитирани в литературата, включват стриктура на уретрата, нарушение на рецидиви.

**Заключение**

Карункулът на уретрата е често срещана доброкачествена лезия с неясна етиология и алгоритъм за поведение. Считаме, че всяка лезия която причинява психически, емоционален и физически дискомфорт у пациентките от една страна, както и наличието на макроскопски промени налагат оперативно лечение с цел хистологична диагноза и недопускане възможността за пропускане на потенциално малигнени заболявания в тази област.

Библиография


1. А. Иванов, И. Дечев, П. Антонов, Г. Иванов, М. Гулинац. Тромбозирал хемангиом на женска уретра – клиничен казус и преглед на литературата. Научни трудове на Съюза на учените Пловдив, том XV:64-67. 2014
2. M. Chiba, A. Toki, A. Sugiyama, et al. Urethral caruncle in a 9-year-old girl: a case report and review of the literature J Med Case Rep, 9 (1) (2015), p. 71
3. J.K. Palmer, J.L. Emmett, J.R. McDonald Urethral caruncle Surg Gynecol Obstet, 87 (5) (1948), p. 611
4. P.A. Ferrier Urethral caruncle Cal West Med, 24 (4) (1926), p. 500
5. S. Çoban, I. Bıyık Urethral caruncle: case report of a rare acute urinary retention cause Can Urol Assoc J, 8 (3-4) (2014), p. E270
6. C.E. Burkland Common lesions of the urethra in women Calif Med, 76 (2) (1952), p. 69
7. R. GutierrezElectrosurgical treatment of caruncles of the female urethra Urol Cutan Dis, 40 (1936), p. 223
8. J. Novak. The nature of the urethral caruncle Urol Cutan Rev, 47 (1943), p. 217
9. R.R. Dmochowski, K. Ganabathi, P.E. Zimmern, G.E. Leach Benign female periurethral masses J Urol, 152 (6) (1994), pp. 1943-1951
10. M.R. Conces, S.R. Williamson, R. Montironi, A. Lopez-Beltran, M. Scarpelli, L. Cheng Urethral caruncle: clinicopathologic features of 41 cases Hum Pathol, 43 (9) (2012), pp. 1400-1404
11. D.S. Park, T.W. Cho. Simple solution for urethral caruncle. J Urol, 172 (5) (2004), pp. 1884-1885

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

# DEVELOPMENT OF ANGIOEDEMA IN PATIENTS WITH RHEUMATOLOGICAL DISEASES TREATED WITH TNF-A BLOCKERS - A PROSPECTIVE STUDY

**Stanislava Popova[1,4] , Nikoleta Dimitrova [2,3]**
**1-Department of Propedeutic of Internal disease, Medical Faculty,**
**2- Division of Occupational Disorders and Toxicology,**
**2nd Medicine Department, Medical Faculty, Medical University, Plovdiv, Bulgaria, "St. George University Hospital", Plovdiv, Bulgaria,**
**4 - "Kaspela University Hospital", Plovdiv, Bulgaria**

Introduction: In recent years, there has been a significant increase in the number of drugs used and, accordingly, those that trigger directly or indirectly are associated with the development of angioedema. In women, the angioedema is characterized by a more severe course, which according to some authors is due to deterioration from periods of hormonal changes in the body - puberty, pregnancy, menstruation. TNF-a blockers have been used daily in rheumatology for inflammatory joint disease. Despite their undoubted role in controlling the disease process, with the accumulation of knowledge about these drugs, we are increasingly seeing side effects associated with them.

The aim of the study was to evaluate the development of angioedema as a side effect in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis, receiving biological therapy with TNF-α blockers.

Materials and methods 96 patients were prospectively studied - 50 of them women and 46 patients receiving various TNF-α blockers - 35 patients - adalimumab, 30 etanercept, 24 infliximab, 5 golimumab, 4 certolizumab. All patients received additional slow-acting disease modifiers - methotrexate 7.5 to 15 mg / week, leflunomide 20 mg / day, sulfasalazine 2x1000 mg daily. Patients were followed for 24 months. For statistical processing we used SPSS at significance $p = 0.05$.

Result and conclusion: All patients were questioned about the presence of signs of angioedema - during the approach of the medication and days after. No signs of angioedema were observed in any woman. Three men (6.52%) reported transient itching and a feeling of swelling in the face and neck. One man who was being treated with infliximab, on the second application of the drug showed swelling in the face and neck, difficulty speaking and swallowing, increasing shortness of breath. He started treatment with corticosteroids and antihistamines, but due to the persistence of shortness of breath and edema, the patient consulted a toxicologist. After examination of C1 and C4, which turned out to be low, it was assumed that the patient had

hereditary angioedema and treatment with a TNF-a-blocker was stopped. Although rare, treatment with TNF-α blockers can trigger angioedema.

Key words: Angioedema, TNF-a-blokers, rheumatological diseases

Въведение: През последните години се наблюдава значително увеличение на броя на употребяваните лекарства, които задействат пряко или косвено развитието на ангиоедем. При жените ангиоедемът се характеризира с по-тежко протичане, което според някои автори се дължи на влошаване от периоди на хормонални промени в организма - пубертет, бременност, менструация. TNF-блокери се използват ежедневно в ревматологията при възпалителни ставни заболявания. Въпреки безспорната им роля в контролирането на болестния процес, с натрупването на знания за тези лекарства, все по-често наблюдаваме странични ефекти, свързани с тях.

Целта на изследването е да се оцени развитието на ангиоедем като страничен ефект при пациенти с ревматоиден артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит, получаващи биологична терапия с TNF-α блокери.

Материали и методи: Проспективно проучени са 96 пациенти - 50 от тях жени и 46 пациенти, получаващи различни блокери на TNF-α - 35 пациенти - адалимумаб, 30 етанерцепт, 24 инфликсимаб, 5 голимумаб, 4 цертолизумаб. Всички пациенти са получавали допълнително бавнодействащи болест променящи средства (БДБМС) - метотрексат 7,5 до 15 mg/седмица, лефлуномид 20 mg/ден, сулфасалазин 2x1000 mg дневно. Пациентите са проследявани в продължение на 24 месеца. За статистическа обработка използвахме SPSS със значимост p = 0,05.

Резултат и заключение: Всички пациенти са разпитани за наличието на признаци на ангиоедем - по време на прием на лекарството и дни след това. При нито една жена не са наблюдавани признаци на ангиоедем. Трима мъже (6,52%) съобщават за преходен сърбеж и за подуване в лицето и шията. Един пациент, който е приемал инфликсимаб, при второто приложение на лекарството съобщи за подуване в лицето и шията, затруднено говорене и преглъщане, увеличаване на задух. При пациента се започна лечение с кортикостероиди и антихистамини, но поради задълбочаващ се задух и оток на лицето пациентът се консултира с токсиколог, след което дозата на кортикостероидите беше коригирана. След изследване на C1 и C4-фракции на комплемента, които се оказаха ниски, се прие, че пациентът има данни за наследствен ангиоедем и лечението с TNF-a-блокер беше преустановено. Въпреки че е рядко нежелано лекарствено събитие, лечението с TNF-α блокери може да предизвика ангиоедем.

Ключови думи: Ангиоедем, блокери на TNF-a, ревматологични заболявания

Inflammatory joint diseases are part of a heterogeneous group of diseases, including rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and others (1). The relatively high incidence of these diseases, the presence of extra-articular and systemic manifestations and the

ongoing disability of patients are of significant socio-economic importance, which determines the need for timely and effective treatment (1, 2).

The treatment of inflammatory joint diseases goes through various stages - treatment with analgetics, antibiotics, disease-modifying antirheumatic drugs (BMARS), corticosteroids and others (3, 4). The treatment of inflammatory joint diseases with revolutionary new, biological drugs, dating back to 1998, completely changes the course of these diseases, the quality of life of patients and their long-term prognosis (3, 5).

Biologic drugs are a group of drugs that use an immunomodulatory approach to treat the disease, which usually results in rapid and lasting remission. The first biological drugs to pathogenetically affect the disease were tumor necrosis factor-α (TNF-α) blockers, which still occupy a leading position in prescribed drugs in this group (5, 6). In recent years, TNF-α blockers have been used in Bulgaria, including Humira (adalimumab), Enbrel (etanercept), Remsima/Inflectra (infliximab), Cimzia (certolizumab) and Simponi (golimumab) and their biosimilars (5).

With the accumulation of experience in the use of biological drugs, it was found that some patients do not have sufficient effect from treatment with them and do not achieve remission, in others there is initially a good response, but subsequently "washing away" the effect and worsening. The reasons for this failure are still being investigated (5, 6, 7).

Along with serious drug reactions such as the development of infections (including tuberculosis), the development of neoplasms, neurological complications, one of the side effects observed in patients with rheumatic diseases is the development of allergic reactions, varying in severity, manifestation and need for treatment (5, 6, 7).

Angioedema is swelling of the deeper layers of the skin due to fluid accumulation. The most common swelling is in the lips, eyes and genitals. Very often angioedema is accompanied by an itchy, raised rash, also known as urticarial (8, 9). Swelling of fluid in the deeper layers of the skin can progress rapidly and endanger the lives of patients due to an increased risk of obstruction and stopping the flow of oxygen due to swelling around the airways. The most common form of angioedema is due to allergies. Another reason is a side effect of some medications. There is also an autosomal dominant inherited form as a result of mutations in the SERPING1 gene. This leads to a deficiency of the complement component - C1 inhibitor (8, 9). This form of angioedema is called "hereditary angioedema". The latter cause of angioedema is due to antibodies formed against C1 INH. This condition is an autoimmune disorder. In type I autoimmune angioedema, the cause is the formation of immune complexes that lead to the activation of complement and its increased consumption (8 ,9). The skin on the face, usually around the mouth and the lining of the mouth, throat and tongue, begins to swell after a few minutes to hours. The discharge can also occur in other places, most often on the hands. In most cases, the edema associated with angioedema develops in 12-36 hours to 2-5 days.

The aim of the study was to evaluate the development of angioedema as a side effect in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis, receiving biological therapy with TNF-α blockers.

Materials and methods 96 patients were prospectively studied - 50 of them women and 46 patients receiving various TNF-α blockers - 35 patients - adalimumab, 30 etanercept, 24 infliximab, 5 golimumab, 4 certolizumab. All patients received additional slow-acting disease modifiers - methotrexate 7.5 to 15 mg / week, leflunomide 20 mg / day, sulfasalazine 2x1000 mg daily. Patients were followed for 24 months. For statistical processing we used SPSS at significance p = 0.05.

Results: All patients were questioned about the presence of signs of angioedema - during the approach of the medication and days after. No signs of angioedema were observed in any woman. Three men (6.52%) reported transient itching and a feeling of swelling in the face and neck. One man who was being treated with infliximab, on the second application of the drug showed swelling in the face and neck, difficulty speaking and swallowing, increasing shortness of breath.

A 52-year-old man diagnosed with seropositive rheumatoid arthritis, covering ACP / EULAR criteria for the disease, was admitted to the Rheumatology Clinic of St. George University Hospital in September 2019 for infusion with infliximab. The patient has been diagnosed since 2006 and has so far been treated successively with methotrexate 12.5 mg weekly, leflunomide 20, plaqenyle 200 mg daily, and since June 2019 has been receiving methotrexate 15 mg weekly and 5 mg prednisolone F daily. The first infusion of infliximab was with a premedication of 40 mg solu-medrol, 500 mg paracetamol and an infusion of Sol. Glucosae. At the end of the infusion, the patient reported restlessness and tingling sensation in the fingers, but no skin rash, swelling, shortness of breath were observed. After 14 days, the patient came to the clinic for a second infusion, and 40 mg of solu-medrol, 500 mg of paracetamol and an infusion of Sol. Glucose were premedicated. 5 minutes after the start of the infusion, the patient showed rapidly developing swelling of the lips, tongue, face, itching and increasing shortness of breath. The infusion was stopped and 250 mg of solu-medrol, 1 amp. of allergosan, 2 amp. of calcium gluconate, oxygen with a nasal catheter were given. Gradually the condition improved. Physical examination revealed angioedema and urticaria involving the tongue, lips, eyes, face, feet, hands, and genitals. Laboratory tests revealed white blood cells 8.9 (normal, range: $4.0\times10^9$-$11.0\times10^9$/L), neutrophils 6.6 (normal, range: $2.0\times10^9$-$7.50\times10^9$/L), erythrocyte sedimentation rate 28 (normal, range: 0-20 mm/h). The levels of immunoglobulins - Ig A, Ig M, Ig G were normal. The C1 and C4 complement fraction levels were below the lower limit.

Discussion: Urticaria refers to swelling of the superficial skin layer (8, 9, 10, 11). Urticaria may occur alone (approximately 40% of patients) or in combination with angioedema (approximately 50% of patients) [1]. Angioedema refers to swelling of the skin and mucous membranes affecting the deep skin and submucosal skin layers [1,2]. Degranulation and release of histamine from mast cells and basophils leads to erythema and edema characteristic of urticaria and angioedema. Studies show that there is a strong autoimmune involvement in the pathophysiology of urticaria and angioedema. These conditions are associated with other autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (8, 9, 10, 11). Additionally, it has been shown that 30% -50% of patients with chronic urticaria have autoantibodies to the α-chain of the high affinity receptor for IgE (FceRIa); These autoantibodies are thought to cross-link IgE receptors, therefore activating infiltrating basophils and skin mast cells, leading to the release of histamine [1,3,4]. A thorough review of the literature revealed very few cases of urticaria or angioedema

associated with treatment with TNF-α blockers in inflammatory joint disease. One possible common thread in the pathophysiology of chronic idiopathic urticaria, angioedema, and rheumatic diseases is the disruption of cytokine levels, particularly IL-17 and TNF-α. Th17 CD4 + T cells produce a separate set of cytokines (IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22 and IL-26) that enhance immune defense and defenses. IL-17A plays a role in the proliferation and recruitment of innate immune cells (neutrophils) and interacts with tol-like receptor ligands, IL-1 β and TNF-α to enhance inflammatory responses (12, 13, 14).

Infliximab is an anti-TNF-α agent that blocks the inflammatory cascade. Anti-TNF-α agents are still experimental for the treatment of urticaria and have been tested in patients with various forms of urticaria, with several reports of cases indicating successful treatment (15). Although treatment with infliximab should suppress the immune response and not cause clinical angioedema, this case highlights the need for further studies looking at changes in the cytokine environment as potential targets for treatment in patients with rheumatoid arthritis.

Conclusion: After examination of C1 and C4, which turned out to be low, it was assumed that the patient had hereditary angioedema and treatment with a TNF-a-blocker was stopped. Although rare, treatment with TNF-α blockers can trigger angioedema.


1. Png W., Y. Kwan, K. Lim et al., "A systematic review of the factors associated with the initiation of biologicals in patients with rheumatological conditions", European Journal of Hospital Pharmacy, 2019; 26:163-169
2. Quistrebert J., S. Hassler, D. Bachelet et al., "Incidence and risk factors for adalimumab and infliximab anti-drug antibodies in rheumatoid arthritis: a European retrospective multicohort analysis", Semin Arthritis Rheum. 2018. doi:10.1016/j. semarthrit.2018.10.006.
3. Eustice C., "Understanding the "Treat to Target" Principle in Rheumatology very well, Healt Updated May 31, 2018.
4. Dudley F., „History Of The Treatment Of Rheumatoid Arthritis", The British Medical Journal, Vol. 1, No. 6012 (Mar. 27, 1976), 763-765.
5. M. Geneva-Popova, An. Batalov, K. Kraev et al., „Relevanceof TNF-a and anti-TNF-a therapy for rheumatic diseases", Scientific works of the Union of Scientists in BulgariaPlovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XX. ISSN 1311-9427, 2017, 177-180.
6. М. Генева-Попова, К. Краев, С. Алиманска и др."Класифициране на нежелани странични ефекти на биологичната терапия", Medical Magazine 2017; 38; 76-79;ISSN: 1314-9709.
7. Maneiro R., A. Souto, E. Salgado et al., "Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis", BMJ, RMD Open 2015; 000017
8. Дерменджиев С., А. Тодорова, Т. Дерменджиев и др., „Особености в протичането, диагностиката и лечението на медикаментозно индуцирания ангиоедем и на ангиоедема при жени", Редки болести и лекарства сираци 2015; 6(1): 3-9.
9. Дерменджиев С. „Ангиоедем – клинична картина, тригери, диагноза и диференциална диагноза (част 1). Алергии Хиперсензитивност Астма 2015; 12(2): 22-28.
10. Najib U, Sheikh J. The spectrum of chronic urticaria. Allergy Asthma Proc. 2009;30:1–10.
11. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. Clin Exp Allergy. 2009;39:777–787.

12. Cavallo M., P. Pozzilli, R. Thorpe, “Cytokines and autoimmunity”, Clinical and Experimental Immunology, 1994, 96(1):1-7.
13. Balkwill F., F. Burke, “The cytokine network”, Immunology Today Volume 10, Issue 9, September 1989, 299-304.
14. Naisbitt D., S. Gordon, M. Pirmohamed et al., “Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment”, Drug Saf, 2000, 23: 483–507.
15. Magerl M., S.Philipp, M. Manasterski et al., “Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-α”, J Allergy Clin Immunol. 2007;119:752–754.

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

# СВЪРЗАНО СЪС ЗДРАВЕТО КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ И НЕГОВИТЕ ДЕТЕРМИНАНТИ ПРИ ЖЕНИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

**Боряна Левтерова**
**Катедра по Здравен мениджмънт и икономика на здравеопазването, Факултет по обществено здраве, Медицински университет-Пловдив**

# HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND ITS DETERMINANTS AMONG WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**Boryana Levterova**
**Department of Health Management and Healthcare Economics, Faculty of Public health, Medical University – Plovdiv**

**Abstract**

**During the past decades, many researchers have paid attention to Health-Related Quality of Life (HRQoL) and its determinants, especially in chronic diseases. Diabetes mellitus is one of the chronic diseases which causes a significant morbidity and mortality worldwide. International Diabetes Federation estimated that the number of diabetic patients would increase from 463 million in 2019 to 700 million in 2045. The current study aimed to evaluate HRQoL and its determinants among females with type 2 diabetes mellitus referred to outpatient clinics in Plovdiv. This cross-sectional study was carried out on a sample of female patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Plovdiv, the second largest city of Bulgaria. Inclusion criteria were female gender with duration of T2DM at least six months, willingness to participate in the study and age over 18 years old. The results showed the total AWI score of QoL to be -3.04±1.45 (p=0.2). The highest and the lowest mean scores were observed in 'freedom to eat' and 'people's reaction' domains (-3.86±2.41) and (-1.79±2.34), respectively. The mean score of quality of life in females with T2DM was far from desirable condition. In conclusion these findings can help physicians and healthcare providers to design suitable interventions which will improve the female patients QoL.**

**Keywords: Health-Related Quality of Life (HRQoL), type 2 diabetes mellitus, women**

## Въведение

През последните десетилетия все повече изследователи обръщат внимание на свързано със здравето качество на живот (Health Related Quality of life) и на неговите детерминанти, (Megari, 2013). Захарният диабет (ЗД) е едно от хроничните заболявания, което причинява значителна заболеваемост и смъртност в световен мащаб. Изчислено е, че броят на пациентите със ЗД ще се увеличи от 463 милиона през 2019 г. до 700 милиона през 2045 г. (IDF, 2019). По данни на Българското дружество по ендокринология над 9.6 % от населението на България има ЗД, като в 90% от случаите се касае за захарен диабет втори тип (ЗДТ2)(БДЕ, 2019). Заболяването е придружено от огромни финансови разходи, главно причинени от микро- и макросъдовите усложнения на болестта и може сериозно да влоши качеството на живот на пациентите (Вълов и кол, 2018; Цанова & Веков, 2018).

Качеството на живот (Quality of life, QoL) се определя като „възприятието на индивида за неговото/нейното положение в живота според съществуващите културни и ценностни системи и във връзка с неговите цели, очаквания и житейски стандарти“ (WHOQOL Group, 1994). Това е обширна концепция и може да бъде повлияна от различни физически, психологически, социални и екологични променливи (Rubin & Peyrot, 1999).

Измерването на самоуправлението на заболяването и качеството на живот при пациенти с хронични заболявания е важен фокус на здравните изследователи (Димчева и кол, 2017). Клиницисти и изследователи приемат качеството на живот като показател не само за оценяване на въздействието на хроничните заболявания върху живота на пациентите, но и за оценка на ефективността на програмите за лечение и грижи ((Zurita-Cruz et al, 2018; Левтерова, 2018, 2019).

Проучвания доказват, че лицата със ЗД имат по-лошо качество на живот от индивидите без диабет. Наред с инвалидизиращите усложнения на диабета, пациентите са податливи на ранно застаряване, наддаване на тегло и обездвижване, които влияят негативно на качеството им на живот (Wexler et al, 2006). Изследвания установяват, че жените със захарен диабет имат по-лошо качество на живот в сравнение с мъжете (Gregg et al. 2000).

**Целта** на настоящото проучване е да оцени свързано със здравето качество на живот и неговите детерминанти сред жени със захарен диабет тип 2.

**Материал и методи**

Това наблюдателно срезово проучване е проведено сред извадка от пациенти със ЗДТ2 в Пловдив област. Критериите за включване са женски пол с поставена диагноза захарен диабет тип 2 с давност от поне шест месеца, желание за участие в проучването и възраст над 18 години. Извадката включва 195 лица. Проучването се проведе чрез пряка анонимна анкета с въпросник, който се състои от три части: а) социално-демографски въпроси, б) Общ въпросник за изследване на здравен статус – SF-36v2 и в) българска версия на Одит на зависимо от диабета качество на живот – ADDQOL-19 (Левтерова, 2016). За анализ на данните са използвани методи на дескриптивната статистика. Independent samples t-test е използван за изследване на разликите в качеството на живот и неговите домейни по отношение на различни променливи. За анализ на данните е използван SPSS версия 19.0. За ниво на значимост е прието $P < 0.05$.

**Резултати и обсъждане**

Средната възраст на респондентите е 59.92 ± 11.6 години. Средният ИТМ на извадката е 29.03 ± 4.5. 23.1% от участниците са със средно образование, 33.8% от тях живеят в град, 15.8% са работещи. Възрастта, образователното ниво, доходите на домакинствата, давността на заболяването и наличието на усложнения са значително свързани с общото здраве на жените с диабет ($P < 0.05$). (виж таблица 1).

Таблица 1. Детерминанти на свързано със здравето качество на живот

| Променливи | Свързано със здравето качество на живот (t) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Общо здраве (ОЗ) | Физическа активност (ФА) | Психично здраве (ПЗ) | Социална активност (СА) |
| Възраст | -3.73** | -2.67* | -2.27* | -4.85** |
| Образователно ниво | 2.82* | 5.62 | 4.35** | 6.31** |
| Месечен доход | 6.91** | 3.01 | 2.01 | 2.14* |
| Давност на ЗДТ2 | -2.29* | -3.46** | -3.95** | -2.41* |
| Коморбидност | 5.33** | 2.72** | 1.78 | 1.71 |

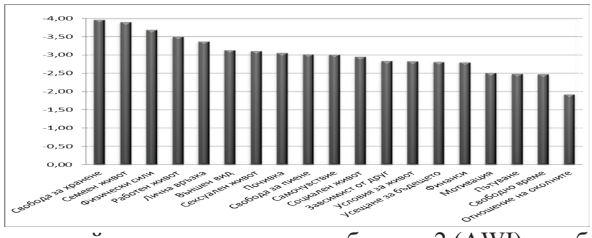
Възрастта, образователното ниво, месечният доход на семейството и давността на заболяването корелират с четири области на SF-36: ОЗ, ФА, ПЗ и СА. Наблюдава се значима отрицателна връзка между продължителността на заболяването и качеството на

живот при жени с диабет - с увеличаване на давността на заболяването, качеството на живот на пациентите намалява. Някои предишни проучвания също показват, че качеството на живот на пациентите с диабет намалява с увеличаването на давността на ЗДТ2 (Redekop et al, 2002). С прогресия на заболяването постепенно намаляват физическите и емоционалните възможности на пациента, поради развитие на сърдечно-съдови, неврологични, очни и бъбречни усложнения, които допълнително влошават качеството на живот(Al Hayek et al, 2014). Проучвания доказват, че лицата с диабет много по-често имат ограничения във физическата активност или се инвалидизират, отколкото тези без диабет и това е причина за по-лошо качество на живот (Jain et al, 2014). Бизе и кол. (2007) установяват, че работещите лица в активна възраст със ЗД, отчитат почти два пъти повече дни с нетрудоспособност от здравата популация.

В настоящото проучване добре образованите жени имат по-добро качество на живот в сравнение с по-ниско образованите лица. Тази констатация може да се обясни с факта, че образованието дава по-широк кръгозор и жените са по-склонни да спазват препоръките на клиницистите за промяна в начина на живот (Cunningham et al, 2018). Проучването показа, че лицата с добри доходи са по удовлетворени от живота, което може да бъде обяснено с улеснения достъп на пациентите до по-добри здравни услуги и грижи.

Резултати от проучването показват, че жените с диабет и коморбидни заболявания (като хипертония, дислипидемия, затлъстяване) имат по-лошо общо здраве и физическа активност в сравнение с другите лица. Недопускане на развитие или отлагане на настъпването на усложнения чрез оптималното самоуправление на състоянието е доказан фактор, който води до повишаване на качеството на живот при лицата с метаболитен синдром и ЗД [Cochran et al. 2008; Робева и кол, 2018; Левтерова, 2016).

Използването на специфичен въпросник ADDQoL-19BUL показва отрицателното въздействие на ЗДТ2 върху всички области от качеството на живот - среднопретегленият показател AWI на извадката е -3.04 ±1.45 (p=0.2) (виж фигура 1).




Фигура 1. Оценка на въздействие на захарния диабет тип 2 (AWI) по области (n = 195)

Проучването установи, че най-голямо отрицателно въздействие заболяването оказва върху домейна „свобода на хранене“. За лицата с диабет трудност представлява не само спазването на определен диетичен режим, но също и цялостната промяна в начина на живот (Bradley et al. 2018). Подобно на предишни проучвания се установи, че жените на лечение и инсулин имат по-лошо качество на живот в сравнение с лицата на диета и/или прием на перорални средства (Sundaram et al, 2007).

**Заключение**

Високото разпространение на ЗД сред жени и податливостта към заболявания поради множеството им социални роли (на съпруга, майка, домакиня и работеща), както и недостатъчните проучвания определиха целта на това проучване. Резултатите показаха, че свързано със здравето качество на живот при жени със ЗДТ2 е далеч от желаното състояние. Възраст, давност на заболяването, месечни доходи, образователно ниво и съпътстващи заболявания са важните детерминанти на качеството на живот при жени със ЗДТ2. Тези открития могат да помогнат на клиницистите и доставчиците на здравни услуги да проектират подходящи интервенции за подобряване на качеството на живот на пациентите.

**Благодарности**
Изказваме своята благодарност към пациентите участвали в проучването. Проучването е част от планирани дейности финансирани по националната научна програма „Млади учени и постдокторанти“, МОН, РБългария.
**Използвана литература:**
БДЕ. Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет. София, 2019.
Вълов В, Манова М, Савова А, Митов К. Разходи за лечение на диабет–преглед на литературата. Обща медицина 2018; 20 (3): 86-93.
Димчева Т, Янева А, Пейчев Ж. Контент-анализ на уеб-базирани платформи в подкрепа самоуправлението на болестта при пациенти с хронични неинфекциозни заболявания. Управление и образование 2017; 13 (1): 223-229.
Левтерова Б. Измерване на качеството на живот при пациенти със захарен диабет тип 2 като компонент в управление на хроничното заболяване. Дисертация, МУ– Пловдив, 2016.
Левтерова Б. Самооценката за здравен статус като резултативен показател за здравни грижи. Управление и образование 2019; 15 (2): 32-34.
Левтерова, Б. Измерване на качеството на живот при хронични заболявания. Част 1, Пловдив, 2018.
Робева Р, Милчева Б, Еленкова А, Захариева С. Метаболитен синдром и качество на живот – факти и загадки. Ендокринология 2018; 23 (4): 179-186.
Цанова Д, Веков, Т. Анализ на бюджетното въздействие на неинсулиновите здравни технологии в България. Обща медицина 2018; 20 (4): 31-35.
Al Hayek A, et al. Factors associated with health-related quality of life among Saudi patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional survey. Diabetes & metabolism journal 2014; 38(3): 220-229.
Bradley C, et al. Predictors of quality of life and other patient-reported outcomes in the PANORAMA multinational study of people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2018; 41(2): 267-276.
Cochran J, Conn V. Meta-analysis of quality of life outcomes following diabetes self-management training. The Diabetes Educator 2008; 34(5): 815-823.
Cunningham A, et al. The effect of diabetes self-management education on HbA1c and quality of life in African Americans: a systematic review and meta-analysis. BMC health services research 201; 18(1): 367.
Gregg E, et al. Diabetes and physical disability among older US adults. Diabetes care 2000; 23(9): 1272-1277.
IDF. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium, 2019.
Jain V, et al. Health-related quality of life (HR-QOL) in patients with type 2 diabetes mellitus. North American journal of medical sciences 2014; 6(2): 96.
Megari, K. Quality of life in chronic disease patients, Health psychology research 2013, 1(3): e27.
Redekop W, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. Diabetes care 2002; 25(3): 458-463.
Rubin R, Peyrot M. Quality of life and diabetes. Diabetes/metabolism research and reviews 1999; 15(3): 205-218.
Sundaram M, et al. Quality of life, health status and clinical outcomes in Type 2 diabetes patients. Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2007; 16(2): 165–177.
Wexler D, et al. Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. Diabetologia 2006; 49(7):1489-1497.
WHOQOL Group. Development of the WHOQOL: Rationale and current status. International Journal of Mental Health 1994; 23(3): 24-56.
Zurita-Cruz J, et al. Health and quality of life outcomes impairment of quality of life in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. Health and quality of life outcomes 2018; 16(1): 1-7.

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

# ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕДИЦИНСКА СЕСТРА-ЛЕКАР И КАЧЕСТВО НА ГРИЖИТЕ

**Боряна Левтерова**
**Медицински университет-Пловдив**

# NURSE-PHYSICIAN RELATIONSHIP AND QUALITY OF CARE

**Boryana Levterova**
**Medical University – Plovdiv**

**Abstract**

**Nurses and midwives play a vital role in the process of providing health services. The world needs 18 million more health workers to achieve and sustain universal health coverage by 2030. That is why the World Health Assembly has designated 2020 as the International Year of the Nurse and the Midwife. Doctors and nurses make up the largest groups of individuals within healthcare practice environment. Collaboration between physicians and nurses is a key for improving patient care. We know very little about collaboration and interdisciplinary practice in Bulgarian healthcare settings.**

**The purpose of this study was to examine the relationships between nurses' perceptions for their practice environment and nurse-physician communications. Physicians and nurses were questioned regarding the nature of their relationship, areas of disagreement related to patient care, and how disagreement gets resolved. Seventy percent of the physicians and 69% of the nurses described relationships as mostly positive. In conclusion the need for greater collaboration between nurses and physicians in clinical practice is essential to improve patient care and worker satisfaction.**

**Keywords: nurse–physician relationships, Quality of care, healthcare organizations**

## Въведение

Концепцията за сътрудничество между различните групи здравни професионалисти е в центъра на внимание през последните години, тъй като тези взаимоотношения директно влияят на начина на предоставяне на медицински грижи и постиганите здравни резултати. Доброто сътрудничество и работата в екип в здравните организации са свързани с положителни здравни резултати и по-висока удовлетвореност от работата (Ryan, 1996). Лекари и медицински сестри съставляват най-големите групи от хора в здравните организации. Взаимоотношенията между тези две групи е основен фактор, който влияе на качеството на средата на медицинските практики (Shen, 2011). Както безопасността, така и качеството на оказваните медицински грижи, зависят именно от качеството на тази среда (Joint Commission, 2008).

Недостигът на кадри в здравеопазването е проблем за нашата страна (Димова и кол, 2012). По данни на СЗО светът се нуждае от над 18 милиона здравни работници, за да се постигне и поддържа универсално здравно покритие до 2030 г. (WHO, 1996). Изследванията върху взаимоотношенията между медицински сестри и лекари са важни за установяване на факторите, необходими за постигане на здравословна работна среда и осигуряване на

стратегии за дългосрочно набиране и задържане на медицинските сестри в здравната система (Tang, 2013). Комуникацията и сътрудничеството между медицински сестри и лекари могат да имат дълбоко въздействие върху работната среда и грижата за пациентите. Jansky (2004), установява, че настоящият недостиг на сестрински грижи е пряко засегнат от тези взаимоотношения. Когато тези връзки са положителни, по-вероятно е медицинските сестри да се чувстват доволни от работното си място и да останат на сегашните си позиции. Това удовлетворение от своя страна поддържа „равновесието“ и предотвратява бърнаут синдрома в тази професионална група (Димитрова и кол, 2014). Оптималното сътрудничество между медицинска сестра и лекар е фактор за подобряване на грижата за пациента и създаване на удовлетворяващи работни роли. Сътрудничеството е постоянен процес на споделяне на знания и съвместна отговорност за грижата за пациента. Това е многомерно понятие, което включва обмен на мнения и идеи, които отчитат вижданията на всички в екипа, независимо дали има съгласие или взаимодействие (Lindeke & Sieckert, 2005). Необходимостта от сътрудничество в областта на здравеопазването се ръководи от голямата специализация на работната сила. За да предоставят обща грижа за пациента, лекари и специалисти по управление на здравни грижи е необходимо да споделят здравна информация по между си. Сътрудничеството не предполага просто надзор, нито е еднопосочен или двупосочен обмен на информация. Ефективните професионални взаимоотношения изискват взаимно уважение и доверие (Kramer & Schmalenberg, 2003). Липсата на комуникация или неуважителното поведение на лекарите към медицинските сестри влияе отрицателно върху качеството на грижите към пациента и може да доведе до повишено текучество (Димитров, 2016). Сътрудничеството между лекар и медицинска сестра не е просто взаимодействие и екипна работа, то изисква признаване на обща цел и взаимни отговорности и задължения, необходими за ефективно изпълнение на безопасна, висококачествена и ефикасна грижа за пациента. Това сътрудничество подобрява комуникацията и удовлетвореността от работата и е от ключово значение за подобряване на качеството на медицинските грижи (Lu, 2005). В климат, постоянно изискващ ефективност и ефикасност на разходите, както и подобряването на качеството на здравните услуги, екипната работа и между професионалното сътрудничество изискват постоянно изучаване.

**Цел**

Целта на настоящото проучване е да се установят факторите, оказващи влияние върху взаимоотношенията лекар-медицинска сестра.

**Материал и методи**

Проведено е описателно срезово проучване сред медицински сестри и акушерки, работещи в лечебни заведения в Пловдив област. Включващ критерий в проучването е участниците да имат трудов стаж поне една година в лечебното заведение, в което работят в момента. Използван е оригинален инструментариум, като данните са събрани с помощта на пряка анонимна анкета. В крайния анализ са включени 56 анкетни карти. Въпросникът включва социо-демографски характеристики като възраст, семейно положение; трудов стаж и др., както и въпроси, свързани с различни измерения на изследване: разочарование/фрустрация от взаимодействието, взаимно разбиране, откритост и удовлетворение от взаимоотношения лекар-медицинска сестра, влияние на фактори на работната среда и междуличностни фактори. За анализ и представяне на данните се използван статистически пакет SPSS версия 17.

**Резултати и обсъждане**

Всички участници са жени на възраст между 20 и 55 години (средна възраст 36.9$\pm$6.7 години). По-голямата част са семейни (82.3%) и 86.7% работещи в болнични лечебни заведения. Средният трудов стаж на анкетираните е 5.7$\pm$4.0 години.

Средните получени резултати за възприемано „професионално уважение и удовлетворение“ са 50.88 ± 19.7% и 48.52 ± 19.5% за възприемана „откритост и споделяне на информация“ за пациента между медицински сестра и лекар. Възраст, ниво на заплащане

и организационни фактори са статистически значими предиктори за възприемано уважение и удовлетворение от страна на професионалистите по здравни грижи (виж таблица 1).

Таблица 1. Средни стойности на възприятията на медицинските сестри по подскали

| Подскали | Общо | | Медицински сестри | | Акушерки | | P |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mean | SD | Mean | SD | Mean | SD | |
| Взаимно разбирателство | 3.6 | 0.61 | 3.2 | 0.58 | 3.7 | 0.60 | 0.001 |
| Откритост | 2.9 | 0.62 | 2.8 | 0.66 | 2.9 | 0.61 | 0.086 |
| Фрустрация от взаимодействието | 4.1 | 0.59 | 3.7 | 0.59 | 4.2 | 0.56 | 0.004 |
| Уместност и удовлетворение | 2.7 | 0.58 | 2.6 | 0.64 | 2.7 | 0.57 | 0.563 |
| Общо | 3.1 | 0.37 | 3.9 | 0.39 | 3.2 | 0.36 | 0.017 |

Повечето от участниците (52.1%) смятат, че подценяването на значимостта на работата на медицинските сестри от лекарите, е фактор влияещ негативно на тези взаимоотношения. Други фактори, допринасящи за лоши взаимоотношения медицинска сестра-лекар са: „възприемано“ уважение ( p= 0.24), „съгласие“ с изказано мнение ( p= 0.52), „знания“ (p= 0.30) и „липса на комуникация“ (p=0.28). В областта на здравеопазването, нарушената комуникация между медицински сестри и лекари може да попречи на работата в екип и да застраши безопасността и качеството на здравните услуги (Zwarenstein & Reeves, 2002). Трудностите при комуникацията между лекари и други членове на екипа от здравни професионалисти не само може да доведе до медицински грешки и нарушаване безопасността на пациента, но също така и до загуба на доверие от пациента и недоволство към доставчиците на здравни услуги (Khairat & Gong, 2010).

По отношение на факторите от работната среда 79.5% от медицинските сестри смятат, че недостигът на персонал е основен фактор водещ до лоши взаимоотношения (p=0.004). Недостигът на персонал е често срещан в здравните организации и тази ситуация се влошава в последните години от миграцията на здравни работници в по-развитите страни (Ivanova, 2020). Липсата на достатъчно персонал води неефективност при предоставяне на здравни грижи и е предпоставка за конфликти, бърнаут синдром и медицински грешки (Райкова, 2010 , 2017). Недобрите взаимоотношения между медицински сестри и лекари са свързани с повишено текучество на персонала в системата на здравеопазването и по-лоши клинични резултати (Rosenstein & O’Daniel, 2005). Причините според някои автори са в програми за медицинско обучение, които създават йерархичен модел на поведение, където медицинските сестри са в подчинена роля (O’Daniel & Rosenstein, 2008). По-качественото обучение и подобряване условията на труд на медицинските сестри и акушерките ще доведат до по-успешни здравни резултати за пациента, намален болничен престой и разходи (Dall, 2009; Драгушева, 2015, 2016). Необходима е постоянна оценка на качеството на учебни програми на студентите в медицинските университети, за обучение в сътрудничество и по-добро разбиране на ролята на всеки един от екипа в грижата за пациентите (Павлова, 2012; Пеева, 2013; Килова и кол, 2017; Dragusheva et al, 2017).

**Заключение**

Сътрудничеството между лекари и медицински сестри/акушерки е важен фактор за осигуряване на безопасността на пациента и повишаване на качеството на оказаните здравни грижи. Способността на лекарите и медицинските сестри да работят заедно като единен екип е от съществено значение за недопускане на медицински грешки и намаляване на риска, за подобряване на здравните резултати и оптимална грижа. Медицински сестри и лекари имат задължение да работят заедно в полза на своите пациенти. Подобрената комуникация и сътрудничество в здравната организацията, води до подобряване на качеството на здравните услуги.

**Използвана литература:**


Димитров, И. Влияние на комуникативните умения върху основните характеристики на работната среда в здравните организации. Дисертационен труд, МУ-София, 2016.

Димитрова С, Форева Г, Проданова М, Комсийска Д, Пеева К. Студенти-медици и бърнаут синдром-емпирично изследване. Известия на СУБ – Сливен 2014; 28: 47-49.

Димова А, Рохова М, Мутафова Е, и кол. Здравни системи в преход. България. Анализ на здравната система. СЗО, 2012.

Драгушева, С. Нетрадиционни методи в обучението на студентите-медицински сестри. Управление и образование 2015; 11: 221-225.

Драгушева, С. Роля на преддипломния стаж за формиране на професионално-значими качества у бъдещите медицински сестри. Управление и образование 2016; 12: 204-209.

Килова К, Бакова Д, Китова Т. Quality of education in higher medical schools-modern trends (roundup). Научни трудове на СУБ-Пловдив 2017; 20: 53-57.

Павлова, С. Значими дейности и характеристики от професионалната практика на медицинската сестра. Управление и образование 2012;8 (3): 161-164.

Пеева, К. Качество на медицинското образование. Стара Загора, 2013.

Райкова, Е. Организационна култура на здравната организация. Управление и образование 2010; 6 (4):276-283.

Dall, M. et al. The economic value of professional nursing. Medical care 2009; 47: 97-104.

Dragusheva S, Petleshkova P, Bakova D. Enhancing the quality of student-nurses practical training-contemporary priorities (survey). Научни трудове на СУБ 2017; 21: 59-62.

Ivanova, Z. Mobility of Medical Specialists–A Challenge for the Bulgarian Health System. Health Economics and Management 2020; 19:10-15.

Jansky, S. The nurse-physician relationship: is collaboration the answer?. Journal of Practical Nursing 2004; 54: 28-30.

Joint Commission. Behaviors that undermine a culture of safety. Sentinel Event Alert, 2008.

Khairat S, Gong Y. Understanding effective clinical communication in medical errors. Studies in Health Technology and Informatics 2010; 160: 704-708.

Kramer M, Schmalenberg C. Securing “good” nurse/physician relationships. Nursing management 2003; 34: 34-38.

Lindeke L, Sieckert A. Nurse-Physician Workplace Collaboration. Online J Issues Nurs 2005;10: 1-7.

Lu H, et al. Job satisfaction among nurses: a literature review. International journal of nursing studies 2005; 42: 211-227.

O’Daniel M, Rosenstein A. Professional communication and team collaboration. In Patient safety and quality: An evidence-based handbook for nurses. US, 2008.

Raykova E, Semerdjieva M, Masaldjieva R, Bakova D. Frequensy of conflicts in hospitals. Knowledge International Journal 2017; 19: 1745-1751.

Rosenstein A, O’Daniel M. Disruptive Behavior & Clinical Outcomes: Perceptions of Nurses & Physicians: Nurses, physicians, and administrators say that clinicians’ disruptive behavior has negative effects on clinical outcomes. Nursing Management 2005; 36: 18-28.

Ryan, A. Doctor–nurse relations: a review of the literature. Social Sciences in Health 1996; 2: 93–106.

Shen H, et al. Hospital environment, nurse–physician relationships and quality of care: questionnaire survey. Journal of advanced nursing 2011; 67: 349-358.

Tang C. et al. Collaboration between hospital physicians and nurses: an integrated literature review. International nursing review 2013; 60: 291-302.

WHO. Nursing practice: Report of a WHO expert committee. World Health Organization, 1996.

Zwarenstein M, Reeves S. Working together but apart: Barriers and routes to nurse–physician collaboration. The Joint Commission journal on quality improvement 2002; 28: 242-247.

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

# ОСТЕОПОРОЗА ПРИ РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ

**Силвия Цветкова, Катя Дойкова**
**Катедра Образна диагностика, Медицински Университет, Пловдив**

# OSTEOPOROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

**Silvia Tsvetkova, Katya Doykova**
**Department of Imaging Diagnostics, Medical University, Plovdiv**

**Abstract:** Osteoporosis (OP) is a frequent complication of rheumatoid arthritis (RA) with local and systemic bone loss which affects both trabecular and cortical bone. The etiology and pathogenesis of OP in these patients are complex and include life-style risk factors and disease-related determinants such as high levels of inflammation, low levels of physical activity and use of corticosteroids.
The purpose of our study is to determine the frequency of low bone mass as well as the influence of disease duration and corticosteroid use on bone mass in patients with RA.
Material and methods: the study includes 62 patients with RA and 88 age matched controls. Bone densitometry was performed by dual energy X-ray absorptiometry equipment in the lumbar spine (LS) and femoral neck (FN). The mean age of patients and controls were 53.4 and 54.8 years, respectively. The mean disease duration was 6.3 years and 81.1% of patients were taking corticosteroids for a mean period of 4.3 years. At the FN, 46% of patients had OP compared to 28.2% in the controls ($P < 0.05$). At the LS, the frequency of OP in patients was non-significantly lower than in the controls. OP was more frequent in corticosteroids treated patients as compared to non-corticosteroids treated patients both at the FN (42.8% vs 38.4%) and LS (27% vs 22.6%) but the differences were not significant. Disease duration longer than 10 years in comparison to disease duration of less than two years was associated with bone mineral density change of -10.6% at the FN ($P = 0.05$) and -10.1% at the LS ($P=0.05$).
Conclusion: OP is frequent in patients with RA both at the FN and LS. Fortunately, the clinicians can employ several antiosteoporotic medications to prevent OP fractures.
Key words: osteoporosis, rheumatoid arthritis, bone densitometry

**Въведение:** Развитието на остеопороза (ОП), повишена костна загуба и по-ниска костна маса в сравнение с контроли на същата възраст при пациенти с ревматоиден артрит (РА) е често срещано явление(Shenstone, 1994). Етиологията на тези промени е многофакторна и се базира на рискови фактори, свързана с начина на живот от една страна, а от друга на промени, свързани със заболяването като високи нива на възпаление, ниска физическа активност, употреба на кортикостероиди. Съобщава се, че костната загуба в гръбначния стълб и тазобедрената става е по тежка при пациенти с активно заболяване и високи стойности на CRP и СУЕ, отколкото при пациенти, при които заболяването не е активно(Devlin, 1996). Ниската костна маса е рисков фактор за патологична фрактура, следователно пациентите с ревматоиден артрит и в по-висока степен тези с кортикостероидна терапия, имат повишен риск от фрактури на гръбнака или тазобедрената става(Kroot, 2000). Въпреки гореспоменатите факти, цитираните в литературата резултати за степента на ОП, намалението на костната маса и фрактурния риск се различават

значително в зависимост от мястото на измерване, продължителността и активността на заболяването, както и вида на прилаганото лечение (Hall, 1993). Целта на настоящото проучване е да определим честотата на ОП и зависимостта й от продължителността на заболяването и прилаганата кортикостероидна терапия.

**Материал и методи:** Проучването включва 62 пациента с ревматоиден артрит, като всички пациенти са жени на средна възраст 53,4 години. 60 (96,77%) от пациентите са в менопауза. Събрани са данни за продължителността на заболяването и употребата на кортикостероиди. Изследвани са и 88 контролни пациента, всички жени, на средна възраст 54,8 години. Контролната група беше внимателно проучена и подбрана след попълване на въпросник за изключване на ревматологично заболяване, както и на предходно лечение с кортикостероиди по какъвто и да е повод. Костната минерална плътност (КМП) беше изследвана с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) на фирмата Hologic в областта на лумбалния гръбнак и проксималната част на бедрената кост. Резултатите от изследването се представиха като стойности на костната минерална плътност ($g/cm^2$), Т-скор и Z-скор. При постменопаузалните пациентки се използваха критериите за остеопороза от диагностичната класификация на СЗО базирани върху Т-скора (Simpson, 2000), а при останалите – стойностите за костната маса , базирани върху Z-скора. Статистическия анализ на данните извършихме с помощта на Student t-test и chi-square test.

**Резултати:** Възрастовото разпределение на пациентите от проучването и на контролната група са показани в таблица1.

Табл.1 Възрастово разпределение на пациентите

| Характеристики | Пациенти n=62 | Контроли n=88 | p |
|---|---|---|---|
| Възраст /години/ | 53,4 (6,5) | 54,8 (8,2) | NS |
| Постменопаузални | 60 | 83 | NS |
| Пременопаузални | 2 | 5 | NS |

Средната продължителност на заболяването при пациентките беше 6,3 год (±5,9).

Никой от пациентите не беше получавал допълнителна терапия за остеопороза. 81,1% от пациентите са получавали кортикостероидна терапия със средна продължителност 4,3 години.

В таблица 2 са показани резултатите от остеоденситометрията в областта на гръбнака и проксималния фемур.

Табл.2 Резултати от остеоденситометрия при пациенти и контролна група.

| Резултати от DXA | Пациенти | Контроли | p |
|---|---|---|---|
| Лумбален гръбнак | 62 | 88 | NS |
| Т-скор (ср.ст-ст) | -1,68 | -1,39 | NS |
| Остеопороза | 16 | 13 | NS |
| Остеопения | 31 | 48 | NS |
| Проксимален фемур | | | |
| Т-скор (ср.ст-ст) | -2,2 | -1,82 | 0,08 |
| Остеопороза | 35 | 23 | 0,05 |
| Остеопения | 23 | 46 | NS |

**Обсъждане:** От резултатите, представени в табл.2 става ясно, че честотата на ОП в областта на проксималния фемур е сигнификантно по-висока при пациенти с ревматоиден артрит, отколкото в контролната група. В областта на лумбалните прешлени честотата на ОП също е по-висока, но разликата не е статистически значима. Поради малкият брой пациенти с ревматоиден артрит в пременопауза не дискутираме резултатите в промените на Z-скор. Честотата на ОП при пациенти, лекувани с кортикостероиди е както следва: 42,8% в

областта на проксималния фемур и 27% в областта на лумбалния гръбнак. При пациентите, които не са приемали кортикостероиди честотата на остеопорозата е съответно 38,4% в областта на проксималния фемур и 22,6% в областта на лумбалния гръбнак. Разликите не бяха сигнификантни. Продължителност на заболяването, по-голяма от 10 години, в сравнение с продължителност на заболяването по-малко от две години, е свързана с промяна на минералната плътност на костите от -10,6% при проксималния фемур (P = 0,05) и -10,1% при лумбалния гръбнак (P = 0,05). Резултатите от проучването показаха, че костната плътност е по-ниска при пациентите с ревматоиден артрит в сравнение с контролната група, а също така и честотата на остеопорозата е по-голяма в сравнение с контролната група. Продължителността на заболяването над 10 години при изследваните от нас пациенти е свързана с по-тежка загуба на костна плътност в сравнение с пациентите, боледуващи по-малко от 2 години. Причините за това могат да са различни и да голяма степен се свързват с намалената физическа активност. От друга страна лечението с кортикостероиди също допринася за намалената костна плътност- при нашите пациенти и в двете изследвани области процентът на остеопороза беше по-висок при лекуваните с кортикостероиди, отколкото при пациенти, които не са приемали кортикостероиди.

В сравнение с данни, публикувани в литературата (Haugeberg,2002; Kalla, 2002)честотата на ОП при нашите пациенти с ревматоиден артрит беше по-ниска от очакваната с сравнение с контролната група и в областта на лумбалния гръбнак не показа статистически значима разлика. До известна степен тези резултати могат да се обяснят с големия процент постменопаузални пациентки, тъй като ОП е типична за този възрастов период и в контролната група. Допълнителните фактори, свързани със заболяването и с кортикостероидната терапия, обаче, водят до наблюдаваните различия при пациентите с ревматоиден артрит и контролната група.

В заключение, резултатите от това проучване показват, че значителна част от пациентите с РА имат ОП. Измененията са по-изразени при пациенти, приемащи кортикостероиди (в нашето проучване за период средно над 4,3 години), както и при пациенти с продължителност на заболяването над 10 години. Използване на кортикостероиди с ниска доза за по-кратък период от време може и да не доведе до загуба на кост, но продължителността на заболяването повече от 10 години е свързана с костна загуба, по-специално при в областта на проксималния фемур, където установихме статистическизначима разлика в нашата група пациенти. По отношение на повишения риск от фрактури при лица с ниска костна плътност, това проучване показва, че пациентите с ревматоиден артрит са с повишен риск от фрактура на бедрената шийка. Ранното извършване на костна денситометрия е от съществено значение за диагностициране на ниска костна маса и започване на подходяща превантивна програма или антиостеопоротична терапия.

**Литература**:


1. Devlin J, Lilley J, Gough A, Huissoon A, Holder R, Reece R, Perkins P, Emery P. Clinical associations of dual-energy X-ray absorptiometry measurement of hand bone mass in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1996 Dec;35(12):1256-1262.
2. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, Jawad AS, Hall ML,Doyle DV. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. Arthritis Rheum. 1993 Nov; 36(11):1510-1516.
3. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis:results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. Arthritis Rheum. 2002 Jul;46(7):1720-1728.
4. Kalla AA, Bewerunge L, Langley A, Meyers OL, FataarAB. Trabecular bone density in premenopausal rheumatoid arthritis patients. S Afr Med J. 2002 Jan; 92(1):62-68.

5. Kroot EJ, Laan RF. Bone mass in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2000; 18 (Suppl,21 ): S12-S15.
6. Shenstone BD, Mahmoud A, Woodward R, Elvins D, Palmer R, Ring EF, Bhalla AK. Longitudinal bone mineral density changes in early rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1994 Jun; 33(6):541-545.
7. Simpson DS. Methodological and reporting consideration.In: Fordham JN. Manual of bone densitometry measurement. Springer; 2000. p. 37-54.

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

# ЕХОГРАФИЯ С ВИСОКА РЕЗОЛЮЦИЯ КАТО НОВ МЕТОД В ДИАГНОСТИКАТА НА ЛАРИНКС

**Катя Дойкова [1,2], Силвия Цветкова [2]**

**Отделение по Образна диагностика УМБАЛ“Каспела“**
**Катедра по Образна диагностика, МУ-Пловдив**

# HIGH RESOLUTION ULTRASOUND AS A NEW DIAGNOSTIC TOOL OF LARYNX

**Katya Doykova [1,2], Silvia Tsvetkova[2]**

**[1] Diagnostic Imaging Department, University Hospital Kaspela – Plovdiv**
**[2] Department of Imaging Diagnostics, Medical University Plovdiv**

**Abstract:** The larynx is located between hypopharynx and trachea. It has a small size and mobility in different planes, and it has complex anatomy. The diagnostics of the normal anatomy and pathological changes of the larynx is very difficult. The main imaging modalities for laryngeal evaluation are computed tomography (CT) and magnetic resonance (MRT), but both have a lot of limitations.

High Resolution Ultrasound (HRUS) is noninvasive, cheap, easily available method of diagnostics with no radiation exposure. It could be used as an additional imaging modality or as an alternative to flexible fiberoptic-laryngoscopy in unresponsive patients. As a proven method for diagnostics of cervical lymph nodes, HRUS could be used for staging patients with laryngeal cancer.

The aim of the study is to present the normal parameters and sonographic anatomy of the larynx. 30 patients were observed by HRUS, using high frequency linear transducer of Esaote MyLab™9 eXP. We visualized and examined significant structures in neck region: thyroid gland; thyroid, cricoid and arytenoid cartilages; pre-epiglottic space; vocal cords – true and false; lymph nodes.

Because of the good visualization of all these components by HRUS, HRUS could be used as an alternative and complimentary method of evaluation and follow up.

Key words: larynx, vocal folds, laryngeal cancer, sonographic anatomy

**Увод:** Ларинксът се разполага на границата между хипофаринкс и трахея. Има малък размер, подвижност в различни посоки и сложна анатомия. Диагностиката му при нормална анатомия и патологично променена е изключително трудна. Основните диагностични методи включват компютърна томография (КТ) и магнитно-резонансна томография (МРТ), но и двата метода имат своите ограничения.

Ригидната ендоскопия се използва за оценка на ларингеалната патология, поради това, че образът е с голям размер, точен и директен, което позволява ранна диагностика на патологични лезии. (Shao, 2002) Не на последно място е и факта, че вземането на биопсия

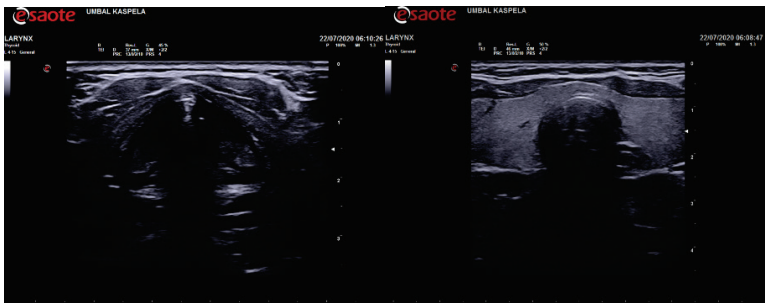
повреме на изследването, позволява точна диференциация между доброкачествени и злокачествени находки. За жалост, процедурата е трудно поносима от пациентите, особено при тези с лесно предизвикван рефлекс на гадене, затрудна вратна подвижност, стридор и деца. Освен това, по време на ларингоскопията трудно може да се определи инфилтрацията на тумора извън кухината на ларинкса – тогава допълващи методи са КТ и МРТ.

Ултразвуковата диагностика (УЗ) в основен образен метод за диагностика на меките структури на шията, поради високата си разделителна способност. За разлика от КТ и МРТ, основно предимство на УЗ е динамичната оценка при движенията на гласните връзки при преглъщане, дишане и говор. УЗ диагностика на ларинкс става популярна през последните години, поради въвеждането на новите модели УЗ апарати с трансдюсери, достигащи висока честота. Много малко центрове по образна диагностика и УНГ болести в света рутинно използват УЗ при патологичните изменения на ларинкса, поради сложността на анатомичната област и липсата на необходимият опит.

**Материал и методи:** Проучването включва 30 здрави доброволци, преминали през Отделението по образна диагностика на УМБАЛ "Каспела" за периода януари-май 2020г, с анамнестични данни за липсващи настоящи или в миналото патологии в областта на шията. Възрастта на преминалите пациенти е между 23 и 50г., 10 мъже и 20 жени. Целта на настоящето проучване е да се установят основни анатомични сегменти чрез УЗ с висока резолюция. Използва се ултразвуков апарат Esaote MyLab™9 eXP с линерен, високочестотен трансдюсер 5-10MHz. Изследването се извърши в легнало по гръб положение в лека екстензия, започвайки от подезичната кост към дистално до долната граница на крикоидният хрущял в надлъжна, напречна и коса равнина. По време на скенирането, пациентите се инструктират последователно да: задържат дишането, да преглътнат и да издават звук. Продължителността на всяко скениране отнемаше между 12 и 37минути. Целта е да се проследи движението на гласните връзки да се оцени функционалната възможност и измененията на УЗ образа при отделните функции на органа.

**Обсъждане и резултати**:

За акустични прозорци е необходимо да се използват следните структури: тироидната мембрана, крикоидната мембрана и тиреоидният хрущял.



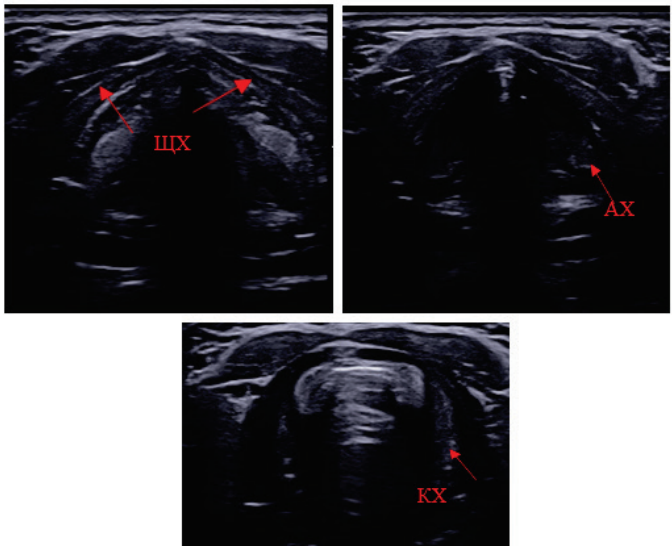

Фигура 1: а- ниво на скениране – ларинкс; б- ниво на скениране щитовидна жлеза

Важно е да се познава ехографският образ на хрущялите, тъй като те служат за ориентир при скенирането (табл.1). Хрущялите са общо единадесет на брой: три нечифтни – тиреоиден, крикоиден и епиглота, и четири чифтни- аритеноиден, Санторини, Моргани, сезамовиден. (Zappia, 2000). Ехографски се визуализират и отдиференцират само тиреоидния, крикоидния, аритеноидния хрущял и епиглота.

| Хрущял | Ултразвуков образ |
|---|---|
| Епиглот | Хипоехогенен |
| Щитовиден | Хипоехогенен с централна хиперехогенност |
| Аритеноиден | Хиперехогенен |
| Крикоиден | Хиперехогенен |

Таблица 1: Ехогенност на хрущялните структури в областта на ларинкса

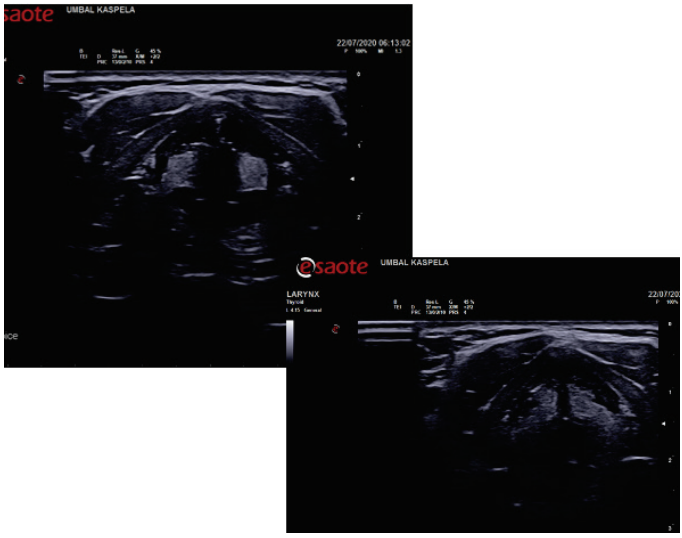
Крикоидният хрущял се разполага в задната част на ларинкса, има пръстеновидна форма. Ехографски се представя хиперехогенен. Тиреоидния хрущял се разполага над крикоидната дъга. Представя се хипоехогенен с централна лека хиперехогенност, като в аксиален план можем да го определим като „отворена книга“ (фиг.2-ЩХ). (Murlewska, 1992). Крикоидният хрущя; е хомогенно хиперехогенен, свързан с тиреоидния. В аксиален план наподобява пръстен (фиг.2-КХ). Аритеноидните хрущяли, кога се визуализират, изглеждат хиперехогенни и хомогенни. Те се визуализират много по-добре по време на маньовър Валсалва (фиг.2-АХ). (Zappia, 2000)




Фигура 2: Послойна анатомия на хрущялните структури: ЩХ – щитовиден хрущял, АХ – аритеноиден хрущял, КХ – крикоиден хрущял.

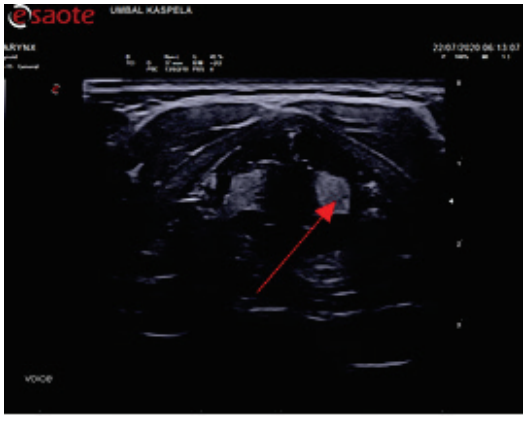
Епиглотът ултразвуково се представя криволинейна, хипоехогенна структура с ехогенно преепиглотично пространство. (Werner, 2004).
Важна особност е промяната на ехографския образ при фукнциите на органа. При вдишване кухината на ларинкса остава отворена и въздухът преминава към долните дихателни пътища. При преглъщане, кухината на ларинкса се затваря от епиглота и последният става видим на образното изследване (хипоехогенен). При звукообразуването,

гласните връзки се затварят, а при продължително „а“, в някои случаи можем да наблюдаваме фибрациите на гласните струни при динамичното изследване. (Arruti, 2010)




Фигура 3: Промяна на УЗ образа при : а- издаване на звук; б- преглъщане.

Истинските гласни връзки се състоят от гласни лигаменти, свързани в задна посока с артеноидният хрущял, а предна – с тиреоидният. Лъжливите гласни връзки са супериорни спрямо истинските, представят се като сумарен хиперхогенен образ. (Rodrigues, 2019)




Фигура 4: Сумарен образ на гласните връзки

**Заключение:** Ехографията е неинвазивна образна процедура, налична във всяка медицинска институция, не е скъпа, лесно повторяем метод за диагностика и има възможност да бъде пренасяне до имобилизирани пациенти. Доказан като основен метод за диагностика на шийните структури, тя може да бъде въведена рутинно при патологичните изменения на ларинкса и оценката на регионалните лимфни възли. Новите софтуерни възможности на ултразвуковата диагностика, като биопсия и инежктиране на субстанции

под УЗ контрол, както и еластографията, биха разширили диагностичния и терапевтичния план на заболяванията.


1. Shao J, Stern J et al, Clinical evaluation of 70 degrees and 90degrees laryngeal telescopes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002Aug; 128(8):941-4
2. Sonographic assessment of the epiglottis, Werner L S. Jones A R., Emerman L Ch. , Acad Emerg Med. 2004 Dec;11(12):1358-60.
3. Larynx Ultrasonography: an alternative technique in the evaluation of the aero-digestive crossroad. Arruti A, Poumayrac M., Rev.Imagenol, 2010, 14(1):30-36.
4. The ultimate guide for laryngeal ultrasonography: what is there to see. Rodrigues C.T, Roris D et al, ECR2019, C-3653
5. Murlewska A, Gryczynski M, Gadzicki M. Ultrasonic examination of the larynx. Otolaryngol Pol. 1992;46(3):238-45
6. Zappia F, Campani R.The larynx: an anatomical and functional echographic study. Radiol Med., 2000 Mar; 99(3):138-44.

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

# КАК ДА ИНТЕРПРЕТИРАМЕ ХИПОДЕНСНАТА ЛЕЗИЯ В ДАЛАКА

**Силвия Цветкова, Катя Дойкова**
**Катедра Образна диагностика, Медицински Университет, Пловдив**

# HOW TO INTERPRET THE HYPODENSE SPLENIC LESION

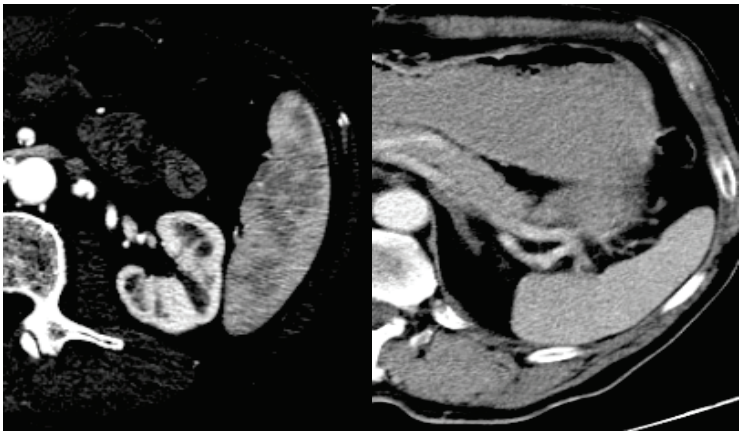
**Silvia Tsvetkova, Katya Doykova**
**Department of Imaging Diagnostics, Medical University, Plovdiv**

**Abstract:** Focal hypodense splenic lesions could be found relatively often during standard computed tomography (CT) examinations of the abdomen for different abdominal pathological conditions. Although most hypodense lesions of the spleen can be considered benign, the interpretation of a hypodense lesion can be challenging. CT can offer different morphological criteria that can be applied to differentiate hypodense lesions of the spleen. The aim of this presentation is to review and discuss the characteristic CT imaging findings of hypodense lesions of the spleen.
Material and methods: The study includes 336 patients with hypodense splenic lesions with different origin for the period 2008-2019 year. We present the most common splenic pathologies leading to hypodense appearances on CT images and discuss the key CT morphologic imaging findings together with the clinical history of the patients. We discuss CT morphological criteria that can be applied to differentiate hypodense lesions of the spleen, such as the appearance of the lesion, borders, attenuation, the presence of calcifications, cystic or solid components.
Conclusion: The most common benign lesions of the spleen are the cystic lesions, followed by haemangiomas. The most common malignant tumour is lymphoma, followed by splenic metastases. Most hypodense splenic lesions on CT represent benign lesions. Hypodense splenic lesions need to be evaluated in the clinical context.
Key words: spleen, hypodense lesion, benign, malignant

Фокалните хиподенсни лезии на далака са относително честа находка при извършване на компютърна томография (КТ) на коремните органи, като твърде често тези лезии не се подозират или са неочаквани (Karlo, 2013). Интерпретацията на подобни находки е предизвикателство, поради гореизложените причини. Целта на настоящата статия е да представи ретроспективен преглед на 336 пациенти с хиподенсни находки в далака с различен произход, открити при КТ на коремните органи по различни поводи, извършени в СМДЛ „Медискен“ ЕООД за периода 2008-2019 година, както и да обсъди някои характерни КТ морфологични белези на находките, които биха подпомогнали тяхната интерпретация. Представяме най-честите образни находки, като в дискусията не включваме пациентите с лимфопролиферативни заболявания, при които имаме предварителни очаквания за ангажиране на далака.

Обикновено нормалният далак показва голяма вариабилност във формата и размерите си. От КТ аспект максимален размер до 10/6 см при аксиалното сканиране се приема за нормален, а в краниокаудална посока далакът не трябва да превишава 15 см.

При нативното скениране далакът е с хомогенна структура и плътност около 45 ХЕ. След апликация на интравенозен контраст в артериалната фаза плътността на далака се повишава, а структурата е хетероденсна, означава се като трабекуларно или тип “серпентина“ контрастно насищане, поради променливата скорост на преминаване на контрастирана кръв през синусите на червената пулпа (Karlo,2013). Тази хетерогенност на структурата е типична за артериалната фаза и не трябва да се бърка с болестни промени. През портовенозната фаза на контрастното скениране структурата на далака отново се представя хомогенна. Това е фазата, която е най-подходяща за откриване и интерпретация на патологичните находки.



а б

Фиг.1 Структура на далака в артериална (а) и портовенозна(б) фаза на контрастно скениране.

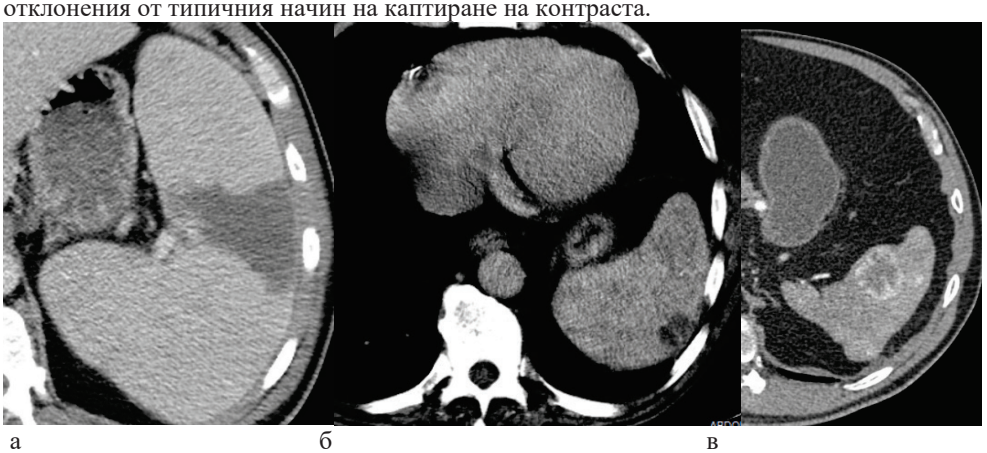
**Кистични лезии на далака**. Биват първични и вторични. Вторичните кисти са около 80% от всички кистични лезии и обикновено се развиват в резултат на травма, възпаление, инфаркт на далака или интрапаренхимен хематом. Понякога могат да съдържат калцификати в стените си. Първичните кисти съставляват около 20 % и се делят на паразитни и непаразитни. Паразитните кисти се причиняват от Echinococcus granulosus и обикновено са свързани с вторично разпространение на паразита или по хематогенен път или чрез директно разпространение след руптура на чернодробна паразитна киста. При КТ изследването неусложнената ехинококова киста е с гладки и резки очертания, тънки стени и течностно-еквиванетна плътност, близка до тази на водата. Не каптира контраст след интравенозното му въвеждане.Кистата може да е едно- или мулти-локуларна. При девитализация е възможно да се открият калцификати в капсулата й. Често във вътрешността на кистата се откриват и паднали мембрани – симптом на „водната лилия“. Към групата на първичните непаразитни кисти спадат и кистичните неоплазми или метастази (Robertson, 2001). При интерпретацията на кистичната находка е важно да се обърне внимание на очертанията, поведението след контрастиране, дебелината на стената, наличието на септи или тъканно-еквивалентни зони във вътрешността на кистата, наличието на калцификати (Pedrosa, 2000). Обикновено доброкачествените кистични лезии са рязко и гладко отграничени, с тънки стени, по-често не са септирани, не каптират контраст. Наличието на неравномерни задебеления в стената и/или септите, повишаване на плътността след апликация на контраст, неравните и нерезки очертания на лезията трябва да се интерпретират като съмнителни за малигненост (Giovagnoni, 2005). Диференциалната диагноза на изброените кистични лезии не винаги е възможна, базирайки се само на образното изследване.

**Инфаркт на далака**. Причинява се от запушване на a.lienalis или неин клон и обхваща част от далака или целия далак. При КТ изследването се представя като триъгълна хиподенсна лезия с връх, насочен към хилуса и основа към капсулата на далака.

а б в

Фиг.2 Вродена киста на далака(а), кистични метастази при 58 год. пациентка с карцином на яйчника(б) и ехинококова киста на далака(в).

**Хемангиом на далака.** Представлява най-често срещаното първично доброкачествено образувание (Disler,1991). При нативното изследване хемангиомите са изоденсни или хиподенсни в сравнение с нормалния паренхим на далака. След апликацията на интравенозен контраст хемангиомите показват ранно периферно нодуларно насищане, което постепенно се разпространява към центъра на лезията. Често при кавернозните хемангиоми поради развитието на фиброзна тъкан или микроинфаркти в лезията има отклонения от типичния начин на каптиране на контраста.

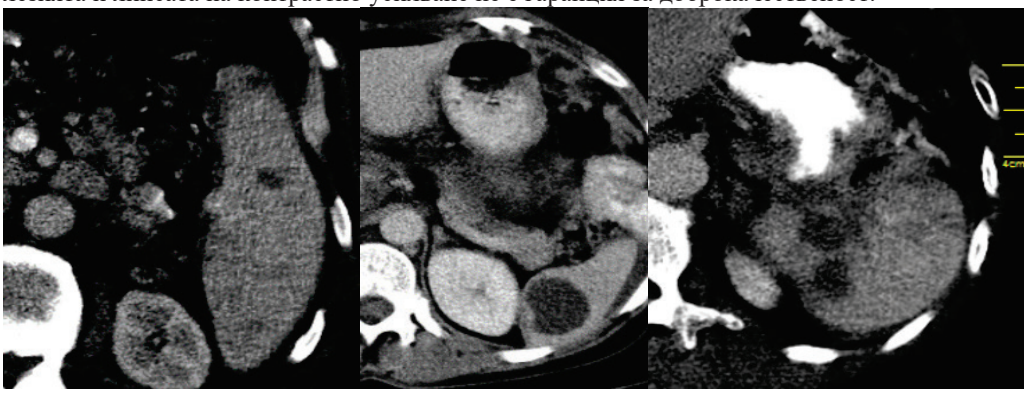


а б в

Фиг.3. Инфаркт на далака (а) и хемангиоми на далака (б и в)

**Метастази**. Метастазите в далака обикновено са израз на авансирал и с мултивисцерално разпространение първичен злокачествен тумор (Lam, 2000). Най-често метастази в далака се наблюдават при първични злокачествени заболявания на гърдата, яйчниците, дебелото черво, белия дроб, както и кожен меланом (Griffin, 2011). КТ характеристиките на метастатичните лезии могат да бъдат доста разнообразни в зависимост от локализацията и хистологичния вариант на първичния тумор. При нативното скениране могат да се представят хиподенсни, изоденсни или хиперденсни в сравнение с нормалния паренхим на далака. След апликацията на интравенозен контраст в портовенозната фаза метастатичните

лезии обикновено не каптират контраст, но в зависимост от първичния тумор вариабилност в образа не се изключва. Най-често метастазите остават хиподенсни спрямо паренхима на далака, но могат да се представят и хиперденсни или с кистична плътност ( Фиг. 2б). Обикновено наличието на хиподенсна, неясно отграничена, каптираща контраст лезия в далака при пациент със злокачествено заболяване трябва да се интерпретира като метастаза, освен ако не е доказано друго. Това правило се прилага и при множествени лезии с подобна характеристика и известно първично злокачествено заболяване. Кистичната плътност на лезията и липсата на контрастно усилване не е гаранция за доброкачественост.



Фиг. 4. Метастази в далака

**Заключение:** В повечето случаи хиподенсните лезии в далака представляват доброкачествени находки, които не изискват предприемането на допълнителни диагностични и терапевтични процедури. Въпреки това някои образни характеристики на лезиите като неясно очертани граници, наличие на задебелени стени и септи в лезията, наличие на мекотъканни компоненти, каптиращи контраст, множественост на находките трябва да заострят вниманието на интерпретиращия изследването към потенциална малигненост. В тези случаи допълнителната анамнестична и клинична информация за наличието на придружаващи заболявания или симптоми може да подпомогне диагностичния процес.

**Литература**:


1. Disler D, Chew F Splenic hemangioma. Am J Roentgenol (1991) 157(1):44
2. Giovagnoni A, Giorgi C, Goteri G Tumours of the spleen. Cancer Imaging (2005) 5 (1):73–77. doi:10.1102/1470-7330.2005.0002
3. Griffin N, Burke C, Grant L Common primary tumours of the abdomen and pelvis and their patterns of tumour spread as seen on multi-detector computed tomography. Insights Imaging (2011) 2 (3):205–214. doi:10.1007/s13244-011-0089-0
4. Karlo C, Stolzmann P, Do R, Alkadhi H. Computed tomography of the spleen: how to interpret the hypodense lesion. Insights Imaging (2013) 4:65–76, DOI 10.1007/s13244-012-0202-z
5. Lam K, Tang V Metastatic tumors to the spleen: a 25-year clinicopathologic study. Arch Pathol Lab Med (2000) 124(4):526–530
6. Pedrosa I, Saiz A, Arrazola J, Ferreiros J, Pedrosa C Hydatid disease: radiologic and pathologic features and complications. Radiographics (2000) 20(3):795–817
7. Robertson F, Leander P, Ekberg O Radiology of the spleen. Eur Radiol (2001) 11(1):80–95.

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

# ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОЛЗИ НА РАСТЕНИЯТА ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА НЕАЛКОХОЛНА СТЕАТОЗА НА ЧЕРНИЯ ДРОБ

**Михаела Попова[1], Мерлин Есад[1], Анелия Биволарска[2]**
**[1] Студент 2ри курс, Фармацевтичен факултет, Медицински Университет - Пловдив**
**[2] Катедра по Биохимия, Фармацевтичен факултет, Медицински Университет – Пловдив**

# THERAPEUTIC BENEFITS OF PLANTS IN THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

**Mihaela Popova[1], Merlin Esad[1], Anelia Bivolarska[2]**
**[1] Student, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv**
**[2] Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv**

**Abstract**

The liver plays a central role in the body's metabolism and detoxification . Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the socially significant diseases. The liver is the major organ that regulates lipid metabolism through various processes and disorders in them leading to abnormal lipid accumulation and the development of steatosis. If left untreated, steatosis can lead to cirrhosis and liver cancer. Herbs have a number of positive effects (antioxidant, anti-inflammatory, anti-adipogenic, etc.), which is why the attention on them is increasing.

They combine beneficial action with no side effects. The aim of the review is to consider plants as a potential therapeutic agent in the treatment and alleviation of symptoms of NAFLD. We examine some herbs such as goji berry, green tea, coffee, turmeric, etc. that can be used in NAFLD treatment. Studies have shown that they affect non-alcoholic steatosis in various ways - they increase antioxidant enzyme activity, reduce insulin resistance and liver inflammation. They also regulate lipid metabolism by enhancing PPARα (peroxisome proliferator-activated receptor α) expression, reducing SREBP (Sterol regulatory element-binding protein) activation, inhibiting the Fatty acid synthase, activate AMPK (5' adenosine monophosphate-activated protein kinase), etc. However, more research and clinical trials are needed to clarify their full potential.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, Lycium barbarum, Camellia sinensis, Silymarin, lipid metabolism, steatosis

The liver is the largest glandular organ that controls various physiological and chemical processes in the human body. It plays a central role in the metabolism and detoxification of the

body (Aseervatham et al., 2018). The liver has the unique ability to regenerate and recover completely from very serious damage. However, multiple conditions, such as viral hepatitis, non-alcoholic steatosis, prolonged alcohol abuse, and chronic drug use, can impair regenerative capacity and lead to liver cirrhosis (Saha et al., 2019). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the socially significant diseases worldwide. It is associated with a number of other pathological conditions, including obesity, diabetes, cardiovascular disease and metabolic syndrome (Xiao et al., 2013). Nearly one-third of the world's population suffers from NAFLD (Iloon Kashkooli et al., 2015). The liver regulates lipid metabolism through several processes (Figure 1): [1] absorption of fatty acids from the bloodstream; [2] *de novo* fatty acids synthesis; [3] esterification of fatty acids in TAGs (triacylglycerols); [4] removal of TAG to peripheral tissues by very low density lipoprotein complexes (VLDL); [5] degradation of TAG (lipolysis); [6] degradation of fatty acids (β-oxidation).

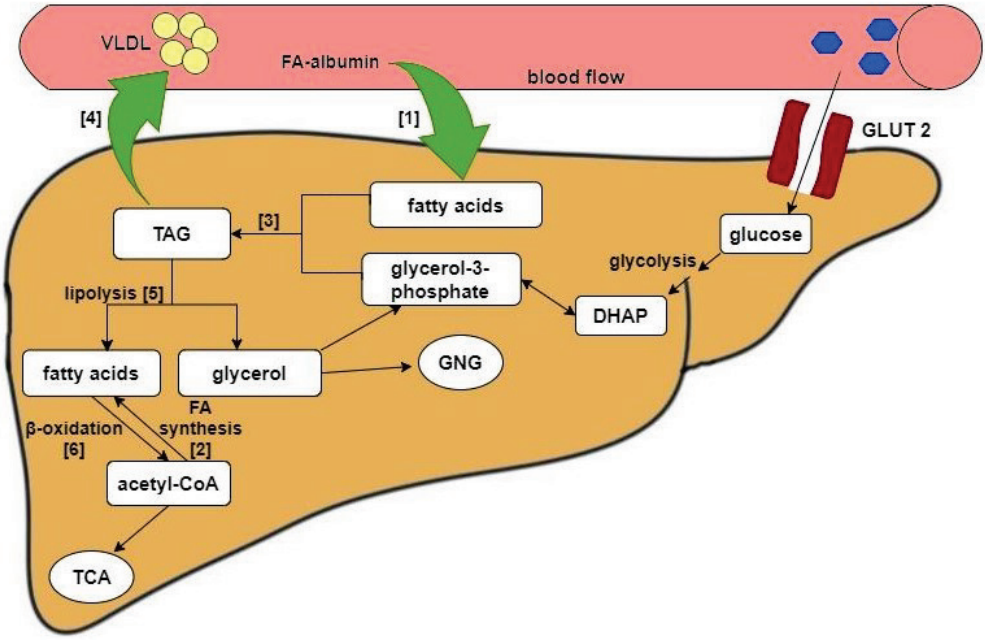
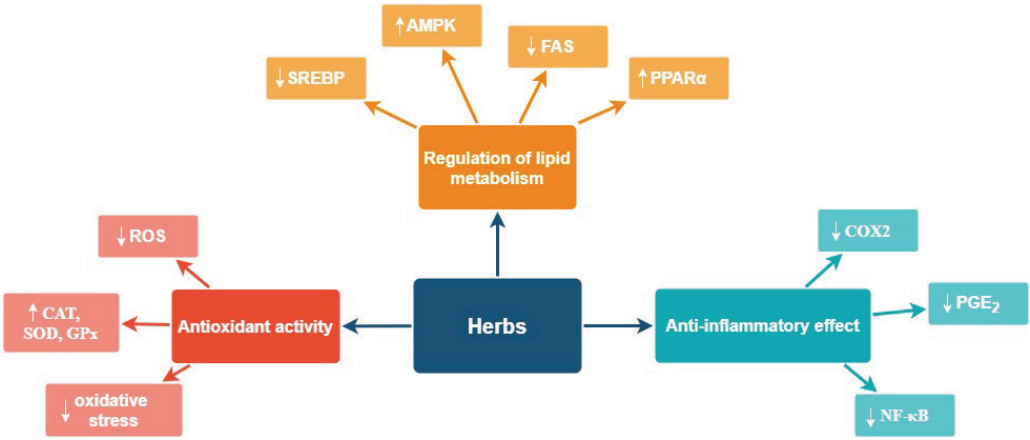



Figure 1. Lipid metabolism in the liver
[DHAP: dihydroxyacetone phosphate; TAG: triacylglycerols; GNG: gluconeogenesis; TCA: tricarboxylic acid cycle; FA: fatty acids; VLDL: very low density lipoproteins]

Disorders of this metabolism, such as increased TAG synthesis and decreased VLDL secretion, lead to the accumulation of lipid droplets and hepatic steatosis (Li et al., 2020). The pathogenesis




of NAFLD is not fully understood, but it is mainly due to lipid metabolism dysfunction. It leads to insulin resistance and impaired signal transduction. Fatty acid oxidation causes oxidative stress and increases the expression of proinflammatory cytokines and adipocytokines. Although considered a relatively benign form of chronic liver damage, if left untreated, steatosis can lead to cirrhosis and liver cancer. A wide range of drugs, including antioxidants, insulin sensitizers and lipid-lowering agents, have been used in clinical trials, but showed little positive results. Due to the beneficial effects of herbal derivatives in the treatment of NAFLD, they are receiving increasing attention (Xiao et al., 2013). Herbs have many antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic and anti-adipogenic effects (reduced fat formation), which allows them to be possible therapeutic agents in the treatment of NAFLD (Figure 2) (Liu et al., 2013).

Figure 2. Effects of herbs on NAFLD
[SREBP: Sterol regulatory element-binding protein; AMPK: 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase; FAS: fatty acid synthase; PPARα: peroxisome proliferator activated receptor α; ROS: reactive oxygen species; CAT: Catalase; SOD: Superoxide dismutase; GPx: Glutathione peroxidase; COX2: Cyclooxygenase-2; $PGE_2$: prostaglandin E2; NF- κB: Nuclear factor-κB]

**Aim of the review**

The aim of the review is to consider plants as a potential therapeutic agent in the treatment and alleviation of symptoms of non-alcoholic liver steatosis.

**Plants with potential applications in the treatment of NAFLD**

*Goji Berry (Lycium barbarum)*

Goji berry is a fruit of the plant *Lycium barbarum*. It has a beneficial effect on the liver and is a well-known medicine in traditional Chinese medicine (Chang et al., 2008). Polysaccharides contained in goji berries (often called Lycium barbarum polysaccharides - LBP) are the most important part. Recent studies indicate that LBP possesses a wide range of biological actions (Xiao et al., 2013). The protective effects of LBP on oxidative stress caused by a high fat diet have been demonstrated. The results also show the restoration of antioxidant enzyme activities and the reduction of oxidative stress products (eg, malodialdehyde (MDA)) (Wu et al., 2010). Co-treatment of NAFLD-treated rats with LBP effectively improves liver histology, decreases lipid accumulation, fibrosis, oxidative stress, inflammation and apoptosis in part by modulating NF-κB transcription factors and activator protein-1 (AP-1). Therefore, LBP is thought to have great potential in the treatment of NAFLD combined with low side effects (Xiao et al., 2013).

*Green tea (Camellia sinensis)*

Green tea is made from the leaves of the plant *Camellia sinensis* and is one of the plants used for the prevention of liver diseases (Chen et al., 2011). The main therapeutic agent for NAFLD in green tea is epigallocatechin-3-gallate (EGCG) polyphenol. EGCG regulates hepatic lipid homeostasis by modulating AMPK (5 'adenosine monophosphate-activated protein kinase), IRS-1 (Insulin receptor substrate 1), SREBP (Sterol regulatory element-binding protein) and PPARγ (peroxisome proliferator activated receptor γ) (Santamarina et al., 2015). EGCG reduces hepatic inflammation by lowering levels of hepatic cyclooxygenase-2 (COX2), prostaglandin E2 and NF-κB (Chung et al., 2015; Li et al., 2016). In a 12-week study, 80 patients were divided into two groups, receiving 500 mg daily green tea extract and a placebo group. The green tea treated group showed improved inflammatory markers, aminotransferase levels, decreased insulin resistance, adiponectin and fatty liver regression (Hussain et al., 2017). Therefore, green tea polyphenols are a useful supplement for the prevention and treatment of NAFLD (Xiao et al., 2013).

*Grapes (Vitis vinifera)*

Resveratrol (RSV; 3,5,4'-trihydroxystilbene) is a phytoalexin derived mainly from red grapes (Xiao et al., 2013). In recent years, many promising properties of RSV have been discovered in the treatment of liver disease. SREBPs are crucial for lipogenesis and overactivation of this process is manifested in NAFLD (Khaleel et al., 2018). Co-treatment with RSV activates the phosphorylation of AMPK, leading to inhibition of the transcription factor SREBP-1c and the fatty acid synthase (FAS) in steatosis induced by a high-fat diet (Shang et al., 2008). In terms of its powerful effects on oxidative stress and inflammation, as well as its widespread availability worldwide, RSV is an important part of the daily diet for the prevention of liver diseases (Xiao et al., 2013).

*Milk thistle (Silybum marianum L.)*

Silymarin is a derivative of the plant milk thistle (*Silybum marianum*) and has a number of beneficial effects for the liver. Silymarin inhibits the formation of free radicals and restores levels of antioxidant enzymes such as catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) (Xiao et al., 2013). It also improves liver lipid homeostasis (Ni et al., 2016). This herb can reduce hepatic *de novo* lipogenesis by reducing PPARγ, acetyl-CoA carboxylase, and the fatty acid synthase (Cui et al., 2017). A study in patients with NAFLD showed normalized levels of aspartate aminotransferase, decreased fibrosis, and decreased liver stiffness (Wah Kheong et al., 2017). Another clinical study finds that silymarin treatment is more effective in patients with NAFLD than therapeutic effects in patients with chronic hepatitis due to higher plasma flavonolignan concentrations and a wider enterohepatic circulation (Schrieber et al., 2011).

*Coffee (Coffea)*

A lot of studies have noted that daily coffee intake is inversely related to the progression of NAFLD (Veronese et al., 2018). A meta-analysis finds that people who drink coffee daily are at reduced risk of developing NAFLD (Wijarnpreecha et al., 2017). Coffee significantly increases peroxyredoxin-1 (PRDX-1), which helps to reduce ROS and oxidative stress in hepatocytes (Salomone et al., 2014).

*Rosemary (Rosmarinus officinalis), mint (Mentha), basil (Ocimum basilicum), lavender (Lavandula angustifolia), oregano (Origanum vulgare) and sage (Salvia officinalis)*

Ursolic acid and carnosic acid are the active components of many herbs. Ursolic acid is found in rosemary, peppermint, basil, lavender and oregano, while carnic acid is found in rosemary and sage (Li et al., 2014). Ursolic acid improves lipid homeostasis by regulating the PPARα and AMPK pathways (Li et al., 2014; Yin et al., 2014). Carnosic acid exerts antioxidant, anti-

inflammatory, anti-adipogenic and anti-apoptotic effects (Song et al., 2018). However, more studies are needed to determine their impact on patients with NAFLD (Perumpail et al., 2018).

*Turmeric (Curcuma longa)*

Turmeric (the active ingredient curcumin) is a powerful antioxidant and anti-inflammatory agent (Selmanovic et al., 2017). Curcumin can reduce major risk factors of NAFLD such as hyperuricemia, dyslipidemia and insulin resistance by reducing serum lipid levels and uric acid concentration (Panahi et al., 2016). Curcumin enhances the expression of PPARα and the hepatic X alpha receptor (LXRα), decreases SREBP activation, and thus improves lipid balance (Li et al., 2018; Yan et al., 2018).

**Conclusion**

Many plants have therapeutic potential to treat NAFLD. A number of studies have shown their positive effects on the liver. The combination of widespread availability, lack of side effects and their beneficial action make them the focus of alternative medicine. However, more research and clinical trials are needed to clarify their full potential.

**References:**

1. Aseervatham G. S. B., D. A. Ananth and T. Sivasudha. "The liver: oxidative stress and dietary antioxidants" in The Liver, 2018, eds V. B. Patel, R. Rajendram, and V. R. Preedy (Academic Press), 239–246
2. Saha P, AD Talukdar, R Nath, SD Sarker, L Nahar, J Sahu and MD Choudhury. Role of Natural Phenolics in Hepatoprotection: A Mechanistic Review and Analysis of Regulatory Network of Associated Genes. Front. Pharmacol. 2019, 10:509.
3. Xiao J., K. F. So, E. C. Liong, G. L. Tipoe. „Recent Advances in the Herbal Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease" Journal of Traditional and Complementary Medicine, 2013, Vo1. 3, No. 2, pp. 88-94
4. Iloon Kashkooli R., S.S. Najafi, F Sharif, A. Hamedi, M.K. Hoseini Asl, M. Najafi Kalyani et al., The effect of berberis vulgaris extract on transaminase activities in non-alcoholic Fatty liver disease. Hepat Mon. 2015, 15(2):e25067.
5. Li S, Y. Xu, W. Guo, F. Chen, C. Zhang, H.Y. Tan, N. Wang and Y. Feng. The Impacts of Herbal Medicine and Natural Products on Regulating the Hepatic Lipid Metabolism. Front. Pharmacol. 2020, 11:351.
6. Liu Z.L., L.Z. Xie, J. Zhu, G.Q. Li, S.J. Grant, J.P. Liu, Herbal medicines for fatty liver diseases. Cochrane Database Syst. Rev. 2013, CD009059
7. Chang R.C., K.F. So, Use of anti-aging herbal medicine, Lycium barbarum, against aging-associated diseases. What do we know so far? Cell Mol Neurobiol 2008; 28:643-52.
8. Wu H.T., X.J. He, Y.K. Hong, T. Ma, Y.P. Xu, H.H. Li, Chemical characterization of Lycium barbarum polysaccharides and its inhibition against liver oxidative injury of high-fat mice. Int. J. Biol. Macromol. 2010; 46:540-3.
9. Chen K.H., P.C. Li, W.H. Lin, C.T. Chien, B.H. Low. Depression by a green tea extract of alcohol-induced oxidative stress and lipogenesis in rat liver. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2011;75:1668-76.
10. Santamarina A.B., J.L. Oliveira, F.P. Silva, J. Carnier, L.V. Mennitti, A.A. Santana, G.H. de Souza, E.B. Ribeiro, C.M. Oller do Nascimento, F.S. Lira et al. Green tea extract rich in epigallocatechin-3-gallate prevents fatty liver by ampk activation via lkb1 in mice fed a high-fat diet. PLoS ONE 2015, 10, e0141227.

11. Chung M.Y., E. Mah, C. Masterjohn, S.K. Noh, H.J. Park, R.M. Clark, Y.K. Park, J.Y. Lee, R.S. Bruno, Green tea lowers hepatic cox-2 and prostaglandin e2 in rats with dietary fat-induced nonalcoholic steatohepatitis. J. Med. Food 2015, 18, 648–655.
12. Li J., T.N. Sapper, E. Mah, S. Rudraiah, K.E. Schill, C. Chitchumroonchokchai, M.V. Moller, J.D. McDonald, P.R. Rohrer, J.E. Manautou et al., Green tea extract provides extensive Nrf2-independent protection against lipid accumulation and NF-kB pro- inflammatory responses during NASH in mice fed a high-fat diet. Mol. Nutr. Food Res. 2016, 60, 858–870.
13. Hussain M., R. Habib Ur, L. Akhtar, Therapeutic benefits of green tea extract on various parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients. Pak. J. Med. Sci. 2017, 33, 931–936.
14. Khaleel, E.F., G.A. Abdel-Aleem, D.G. Mostafa, Resveratrol improves high-fat diet induced fatty liver and insulin resistance by concomitantly inhibiting proteolytic cleavage of sterol regulatory element-binding proteins, free fatty acid oxidation, and intestinal triglyceride absorption. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2018, 96, 145–157.
15. Shang J., L.L. Chen, F.X. Xiao, H. Sun, H.C. Ding, H. Xiao, Resveratrol improves non-alcoholic fatty liver disease by activating AMP-activated protein kinase. Acta. Pharmacol. Sin 2008; 29:698-706.
16. Ni X., H. Wang, Silymarin attenuated hepatic steatosis through regulation of lipid metabolism and oxidative stress in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Am. J. Transl. Res. 2016, 8, 1073–1081.
17. Cui C.X., J.N. Deng, L. Yan, Y.Y. Liu, J.Y. Fan, H.N. Mu, H.Y. Sun, Y.H. Wang, J.Y. Han, Silibinin capsules improves high fat diet-induced NAFLD in hamsters through modifying hepatic de novo lipogenesis and fatty acid oxidation. J. Ethnopharmacol. 2017, 208, 24–35.
18. Wah Kheong C., N.R. Nik Mustapha, S. Mahadeva, A randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2017, 15, 1940–1949.e1948.
19. Schrieber S.J., R.L. Hawke, Z. Wen, P.C. Smith, K.R. Reddy, A.S. Wahed et al. Differences in the disposition of silymarin between patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C. Drug Metab Dispos 2011;39:2182-90.
20. Veronese N., M. Notarnicola, A.M. Cisternino, R. Reddavide, R. Inguaggiato, V. Guerra, O. Rotolo, I. Zinzi, G. Leandro, M. Correale et al., Coffee intake and liver steatosis: A population study in a mediterranean area. Nutrients 2018, 10.
21. Wijarnpreecha K., C. Thongprayoon, P. Ungprasert, Coffee consumption and risk of NAFLD: A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2017, 29, e8–e12.
22. Salomone F., G. Li Volti, P. Vitaglione, F. Morisco, V. Fogliano, A. Zappala, A. Palmigiano, D. Garozzo, N. Caporaso, G. D'Argenio et al. Coffee enhances the expression of chaperones and antioxidant proteins in rats with NAFLD. Transl. Res. 2014, 163, 593–602.
23. Li S., X. Liao, F. Meng, Y. Wang, Z. Sun, F. Guo, X. Li, M. Meng, Y. Li, C. Sun, Therapeutic role of ursolic acid on ameliorating hepatic steatosis and improving metabolic disorders in high-fat diet-inducednnon-alcoholic fatty liver disease rats. PLoS ONE 2014, 9.
24. Yin J., Y. Luo, H. Deng, S. Qin, W. Tang, L. Zeng, B. Zhou, Hugan qingzhi medication ameliorates hepatic steatosis by activating ampk and pparalpha pathways in l02 cells and hepg2 cells. J. Ethnopharmacol. 2014, 154, 229–239.
25. Song H.M., X. Li, Y.Y. Liu, W.P. Lu, Z.H. Cui, L. Zhou, D. Yao, H.M. Zhang, Carnosic acid protects mice from high-fat diet-induced NAFLD by regulating marcks. Int. J. Mol. Med. 2018, 42, 193–207.
26. Perumpail B.J., A.A. Li, U. Iqbal, S. Sallam, N.D. Shah, W. Kwong, G. Cholankeril, D. Kim, A. Ahmed, Potential Therapeutic Benefits of Herbs and Supplements in Patients with NAFLD. Diseases 2018, 6, 80.
27. Selmanovic S., A. Beganlic, N. Salihefendic, F. Ljuca, A. Softic, E. Smajic, Therapeutic effects of curcumin on ultrasonic morphological characteristics of liver in patients with metabolic syndrome. Acta Inf. Med. 2017, 25, 169–174.

28. Panahi Y., P. Kianpour, R. Mohtashami, R. Jafari, L.E. Simental-Mendia, A. Sahebkar, Curcumin lowers serum lipids and uric acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2016, 68, 223–229.
29. Li Y.Y., D. Tang, Y.L. Du, C.Y. Cao, Y.Q. Nie, J. Cao, Y.J. Zhou, Fatty liver mediated by ppar-alpha DNA methylation can be reversed by a methylation inhibitor and curcumin. J. Dig. Dis. 2018, 19, 421–430.
30. Yan C., Y. Zhang, X. Zhang, J. Aa, G. Wang, Y. Xie, Curcumin regulates endogenous and exogenous metabolism via Nrf2-FXR-LXR pathway in NAFLD mice. Biomed. Pharmacother. 2018, 105, 274–281.

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

# БИОХИМИЧНИ АСПЕКТИ НА КИНУРЕНИНОВИЯ ПЪТ ПРИ ШИЗОФРЕНИЯ

**Ивелина Аврамова[1], Здравко Иванов[1], Катерина Колева[1], Анелия Биволарска[2]**
**[1]Студент, Медицински факултет, Медицински Университет – Пловдив, България**
**[2]Катедра по Биохимия, Фармацевтичен факултет, Медицински университет - Пловдив, България**

# BIOCHEMICAL ASPECTS OF KYNURENIC PATHWAY IN SCHIZOPHRENIA

**Ivelina Avramova[1], Katerina Koleva[1], Zdravko Ivanov[1], Anelia Bivolarska[2]**
**[1]Student, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria**
**[2]Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract**

There has been growing evidence that a relation exists between schizophrenia (SCZ) and the kynurenine pathway (KP) of tryptophan degradation in which several neuroactive compounds are generated. Of those, kynurenic acid (KYNA) draws the most attention when exploring the biochemical mechanisms of SCZ as the elevation of its levels shows a correlation in patients, diagnosed with this mental disorder. The KYNA is known to serve as a N-methyl-D-aspartate (NMDA) and alpha-7 nicotinic (a7Ach) receptor antagonist in the brain and agonist for several receptors related to inflammation in the periphery (Schwarcz, 2016). Both NMDAR and a7AChR are expressed on the cell membrane of astrocytes, which are the primary source of cerebral KYNA. KYNA tightly controls cortical neurotransmission, most notably the glutamatergic (Glt) and dopaminergic (DA) systems. This is supported by the fact that elevated brain levels of KYNA appear associated with cognitive impairments and psychotic symptoms. The increase of pro-inflammatory cytokines induces elevated synthesis of the neuroactive KYNA. Evidence on the association between increased plasma levels of KP metabolites during prenatal development and long-term cognitive deficits has been discovered. Pharmacological methods of normalizing cortical KP metabolism are being explored (Müller, 2011). The presented data aims to support the idea that the recognition of KYNA's role in the pathophysiology of SCZ might turn KYNA into target for diagnostics and potential therapeutic strategies.

**Keywords:** kynurenine pathway, schizophrenia, kynurenic acid, astrocytes, inflammation, therapy

**Definition of schizophrenia**

The characteristic symptoms of SCZ involve a range of cognitive deficits, behavioral and emotional dysfunctions including decrements in declarative memory, language function, attention and difficult social interaction. Clinically SCZ manifests with positive symptoms, meaning presence of confused reality perception, and negative symptoms referring to the "lack" of emotions or incapability of expressing them. Differences are evident in multiple brain regions between groups of healthy individuals and SCZ patients including impairments in white matter connectivity and gray matter volume especially in the prefrontal and temporal cortices. Reduced overall brain volume has been observed. The unfortunate statistic shows that approximately one quarter of individuals with SCZ commit or at least attempt suicide, which might be in response to imperative hallucinations to harm oneself or others (American Psychiatric Association, 2013).

**Kynurenine pathway**

The degradation of the essential amino acid tryptophan has two main possibilities in which the produced metabolites can be effectively utilized by the organism. 95-99 % of the available tryptophan takes the KP of degradation leading to the production of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+) and therefore playing key role in energy production of the cell. The other 1-5% are used for the synthesis of the neurotransmitters serotonin and melatonin (Savitz, 2019).

Disruption in KP is associated with the onset of numerous neurological and psychiatric disorders including SCZ the origin of which will be thoroughly characterized. Such clinical manifestation is determined by the significance of the KP metabolites, especially KYNA, in processes like neurotransmission, neuroplasticity and inflammation (Savitz, 2019).

The first reaction of the KP is rate-limiting and consists of tryptophan's transformation into kynurenine. It is catalyzed by the heme-dependent enzymes: indoleamine 2,3-dioxygenase 1 or 2 (IDO1 or IDO2) and tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO). IDO1 acts predominantly in the brain (Savitz, 2019), whereas IDO2 and TDO are found in the periphery (Zador, 2019). IDO1 expression is stimulated by interferon gamma (IFNγ) and other proinflammatory cytokines (Dounay, 2015). Under the influence of dioxygenases N-formil-L-kynurenine is produced and then it hydrolyses by the action of formamidase to L-kynurenine (Zador, 2019). There are three different options for kynurenine to continue its biochemical transformation. The first one involves generation of KYNA through kynurenine aminotranferases (KATs) (Zador, 2019). In the second pathway, anthranylic acid is obtained from kynurenine under the action of the enzyme kynureninase and its cofactor Vit B6, consequently turning into 3-OH-anthranilic acid by 3-OH anthranilate hydroxylase. The third route involves hydroxylation of kynurenine to 3-OH kynurenine by the enzyme kynurenine monooxygenase (KMO). 3-OH KYN can be converted into xanthurenic acid by KAT or 3-OH-anthranilate by kynurenase. 3-OH anthranilic acid is further converted to quinolinic acid (QUINA) by 3-OH-Anthranilate 3,4-dioxygenase. QUINA is transformed into NAD by quinolinate-phosphoribosyl transferase (Zador, 2019). Two branches of KP are essential in the body - the one that generates QUINA and NAD as end products and the one from which KYNA is obtained. Under normal conditions, the main amount of kynurenine is consumed by the first one, and the rest is converted into KYNA. The initial enzymes of these metabolic branches are KMO and KAT, respectively (Zador, 2019). **KMO** is a flavin adenine dinucleotide (FAD) dependent monooxygenase that converts kynurenine into 3-OH-kynurenine and has a high affinity for its substrate. In the brain, it is found mainly in microglia and very little in neurons. In the cell, the enzyme is located on the outer mitochondrial membrane (Dounay, 2015). Its increased expression in the brain has been found in pro-inflammatory conditions by TNF-alpha, IL-6 and IFN-gamma (Wang et al., 2015). **KAT** family consists of 4 enzymes - I-IV, expressed in different tissues. All of them participate in protein metabolism and gluconeogenesis. Like all aminotransferases, they have pyridoxal phosphate (Vit B6) as a cofactor. The isoforms of KAT exhibit structural similarities but vary in specificity towards substrates (Dounay, 2015). The

enzyme mainly involved in the transformation of kynurenine into KYNA in the brain is KAT 2, which is found in astrocytes (Zador, 2019). Inhibitors of this enzyme are made to reduce KYNA levels in the central nervous system (CNS) and improve the symptoms of schizophrenia (Dounay, 2015).

**Key metabolites**

**KYNA** is mainly produced in the astrocytes and its cerebral concentration is the highest among the KP metabolites (Schwarcz, 2012). KYNA and QUINA are considered as gliotransmitters that play a role in neurotransmission and neural dysfunction (Schwarcz, 2016).
KYNA which is thought to have neuroprotective properties is a competitive inhibitor of NMDAR for Glt in higher concentrations as it binds to the glycin-binding site of the receptor. KYNA is also a non-competitive inhibitor of the a7nAchr - ionotropic ligand-dependent receptor which acts as a mixed cation channel. KYNA binds to the allosteric center of the receptor used by the agonist galantamine – substance that exerts enhancing impact on the cognitive capabilities (Schwarcz, 2012).
KYNA acts as an agonist of orphan G-protein-coupled receptor (GPR35) and aryl hydrocarbon receptor (AhR), as well. The former is primarily found on cells of the gastrointestinal tract and the immune system, but is present in the CNS on the surface of astrocytes, too. (Schwarzc and Stone, 2016) AHR is a transcription factor which forms a dimer with the AHR nuclear translocator (ARNT). (Wirthgen, 2018) The signaling pathway in which it is involved plays a major role in modulating the immune response (Wirthgen, 2018) and terminating the cytokine release in immune cells such as the macrophages (Maf). The effect of KYNA on GPR35 and AHR is related to regulating the immune and inflammatory processes and it is of greater significance in the peripheral tissues (Savitz, 2019).

**QUINA** is known as a neuro- and gliotoxin (Savitz, 2019) and is formed mainly in the microglia due to the well-differentiated enzyme expression. It is a NMDAR agonist and blocks the Glt re-uptake of astrocytes, which leads to excitotoxicity.
KYNA and QUINA are thought to be locally synthesized in the CNS as they lack the ability to pass through the blood-brain barrier (BBB). Multiple trials show that this phenomenon may depend on the presence of inflammation in the brain (Savitz, 2019).
The metabolites tryptophan, kynureine and 3-OH kynurenine can easily pass through the BBB via neutral amino acid transporters (Savitz, 2019).

**Pathophysiology of the disease and the role of KYNA**

According to the oldest classical dopaminergic theory (Muller et al., 2011), SCZ is a psychiatric disease resulting from excessive DA transmission in the striatum due to increased synthesis and release of DA (Savitz, 2019). More recent theories postulate that there is an imbalance between the activities of the cortical and subcortical dopaminergic systems (Muller et al., 2011).
This model is later modified with the advent of glutamatergic theory, taking into account the psychotomimetic action of non-competitive NMDAR inhibitors (Savitz, 2019). It is found that when NMDAR antagonists are administered, symptoms of the disease are observed in healthy individuals, and in patients with SCZ - they are intensified (Plitman, 2017). This leads to the concept that the cause of hyperdopaminergia in the striatum is due to hypofunction of NMDAR on GABA-ergic interneurons. This results in disinhibition of cortical excitatory glutamatergic projections to dopaminergic neurons in the ventral tegmental area (VTA) of the midbrain and overactivation of the mesolimbic pathway (Savitz, 2019). Altered neurotransmission towards brain areas such as striatum, nucleus accumbens and prefrontal cortex (PFC) is also to be observed (Schwarcz et al., 2012).

GABA-ergic neurons are important for neuronal synchronization and working memory (Muller, 2011). The role of reduced GABA-ergic transmission in the pathophysiology of SCZ is also proven by studies postmortem, which show reduced levels of the enzyme glutamic acid decarboxylase (GAD) in areas affected by the disease and decreased concentrations of neurotransmitters in the cerebrospinal fluid of patients with psychosis (Zador, 2019). Considering the above-mentioned the damaged neurotransmission in SCZ and the resulting positive, negative and cognitive symptoms (Muller, 2011) are due to hypofunction of NMDA receptors. As KYNA is the only known endogenous antagonist of these receptors, SCZ is thought to be due to the effects of this metabolite on Glt and indirectly on DA neurotransmission. This hypothesis is supported by the elevated cerebral KYNA levels (Plitman, 2017), particularly in PFC (Schwarcz, 2012), found in patients with SCZ. Electrophysiological studies show that KYNA has an inhibitory effect on DA (Ferenc Zador, 2019) and Glt (Schwarcz, 2012) release which is mediated by the a7AchR and is thought to be reason for the cognitive symptoms. Thus, elevated KYNA levels in the CNS via alpha-7 nAchr lead to an imbalance in key neurotransmitter systems involved in the pathogenesis of the disease (Schwarcz, 2012). One assumption for the elevated KYNA levels is that they are a consequence of inflammation. Other possible causes of increased KYNA in the brain are cortisol and adrenergic effects (under stress), activating TDO and IDO, respectively. Genetic variants of the KMO gene, leading to reduced KMO activity, can also cause high levels of KYNA (Savitz, 2019). Studies on the expression of KP enzymes in brain areas involved in the pathophysiology of SCZ (Schwarcz et al., 2012) show elevated TDO-2 and decreased KMO without change in KAT-2 or IDO. In this way, the produced kynurenine is channeled via the KYNA pathway (Plitman et al., 2017).

**The role of astrocytes**

The traditional concept of astrocytes as cells with only a supportive and metabolic function in the brain has been refuted by modern research presenting them as important functional elements of synapses (Zador, 2019) that also posess the ability to release neutrotransmitters such as D-serine and Glt (Takahashi, 2013). Studies have shown a strong correlation between KP enzymes in astrocytes and the development of SCZ. It is known that in the mammalian brain the expression of KAT enzymes (mainly KAT-2), which form KYNA, is concentrated in astrocytes. Astrocytes are located near the capillary walls, which allows them to effectively absorb L-kynurenine - the only endogenous substrate of KAT-2, from the circulation. This is the reason for the rapid response of astrocytes to changes in peripheral L-kynurenine concentrations (Zador, 2019). a7nAChR, associated with memory function and neuroprotection, and NMDAR the activation of which modulates synaptic activity, are expressed on the astrocytic membrane (Takahashi, 2013). Astroglia plays an important role in the biosynthesis, uptake and release of Glt, Glt-glutamine metabolism, synthesis and release of D-serine, which is a co-agonist of NMDAR (Balu, 2016). All these processes appear to be dysregulated in SCZ. The association between astrocytes and SCZ has been confirmed by studies showing an increased number or morphofunctional abnormalities of these cells in patients with the disorder (Takahashi, 2013).

**Neuroinflammation**

Numerous studies state clearly and unequivocally that an association between excessive inflammatory response and neurotransmitter-mediated behavioral abnormalities exists. The imbalanced, overly activated immune system via cytokines such as IFN-γ induces the enzyme IDO, resulting in further activation of tryptophan degradation, leading to pathologically increased

levels of the neuroactive metabolite – KYNA. The former has been described after cerebrospinal fluid analysis, conducted on SCZ patients (Pedraz-Petrozzi, 2020). A strong association has been established between IgA-mediated immune responses and an imbalance in tryptophan metabolism towards KYNA and QUINA, resulting in the development of psychotic symptoms (Pedraz-Petrozzi, 2020).

The relationship between KP and immune regulation is bidirectional - not only do immune factors influence the metabolic pathway, but some metabolites can also modulate the immune response. At high concentrations, QUINA induces the expression of proinflammatory cytokines. KYNA, on the other hand, acts as an immunosuppressant and is associated with a decrease in pro- and an increase in anti-inflammatory cytokines (Pedraz-Petrozzi, 2020). Glial cells can also affect the immune balance - astrocytes produce neuropeptide Y, which inhibits microglia activation and inflammation whereas microglia releases type-1 proinflammatory cytokines. It is thought that in SCZ the type-1/type-2 immune balance may be disrupted (Kim et al., 2009). KYNA is a GPR35 agonist and inhibits phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways, reduces phosphorylation of (ERK) 1/2, p38 MAPK and Akt, inhibits adenylyl cyclase (AC) and decreases cAMP, induces β-catenin accumulation, all of which are involved in the signal transduction upon GPR35 activation. MAPK, PI3K/Akt pathways, and elevated cAMP are associated with a proinflammatory response, and the β-catenin signaling pathway inhibits inflammation. The action of KYNA on these signaling cascades suppresses and limits inflammation. Part of the anti-inflammatory properties of KYNA are due to its activating effect on AhR, which has important functions in regulating the immune response and preventing excessive cytokine release (Wirthgen et al., 2018).

**Therapeutic aspects**

It is of extreme importance to firstly clarify the role of each metabolite taking part in KP before specifying a target for pharmacological studies regarding treatment of SCZ. Many studies have confirmed that indirect manipulation of the brain inflammatory response by administering anti-inflammatory therapy is a safe way to prevent abnormal activation of the KP. Specific KP enzyme inhibitors are another treatment option. Nevertheless they should be used with great caution as total blockage of KYNA formation could be critical (Muller et al., 2011). Experimental studies strongly support the idea that KAT II inhibition by the brain-penetrant PF-04859989, is worth to be further examined for its potential of reducing KYNA levels (Erhardt et al., 2017). Psychotic disorders are also associated with reduced levels of the enzyme GAD67 forming GABA - major inhibitory neurotransmitter in the brain, meaning that pharmacological strategies focused on enhancing GAD expression might have anti-psychotic effects. Increase in GAD67 expression was seen after long-time treatment with DA D2 receptor antagonists haloperidol, sertindole or olanzapine (Kalkman and Loetscher, 2003).

**Summary and conclusions**

Despite the enormous advance made in the field of neurophysiology and psychiatry during the past decades there is still plenty of room for research. This implies the need of a detailed review of the SCZ since its nature of a socially significant mental disorder. KP seems like a promising path to follow considering the important connection between KP metabolites and key neurotransmitter systems in the brain. The latter offers explanation for most of the clinical features of this disease. Therapeutical maneuvers aiming at normalizing the KP have already showed some great results in restoring the normal synaptic processes in the brain. However, important aspects of this kind of treatment have not been elucidated yet. Numerous questions and problems related to KP enzyme inhibitory therapy remain unresolved and for this reason the topic demands further investigation. Although a relation between SCZ and KP has been clearly established, it is still to be

determined whether disruptions in KP are the primary cause for this mental illness or they are just a piece of the puzzle.

**References**


1. Schwarcz R., Kynurenines and Glutamate: Multiple Links and Therapeutic Implications, Adv. in Pharm. 2016, 13-37.
2. Müller N. et al., Kynurenine Pathway in Schizophrenia: Pathophysiological and Therapeutic Aspects, Curr. Pharm. Design 2011, 130-136.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.) 2013.
4. Savitz J., The kynurenine pathway: a finger in every pie, Molecular Psychiatry 2019.
5. Zádor F. et al., Kynurenines and the Endocannabinoid System in Schizophrenia: Common Points and Potential Interactions, Molecules 2019.
6. Dounay A. B. et al., Challenges and Opportunities in the Discovery of New Therapeutics Targeting the Kynurenine Pathway, Journal of Medicinal Chemistry 2015.
7. Wang O. et al., Tryptophan-kynurenine pathway is dysregulated in inflammation, and immune activation, Frontiers in Bioscience 2015, 1116-1143.
8. Schwarcz R. et. al, Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology, Nature Reviews Neuroscience 2012.
9. Schwarcz R., Kynurenines and Glutamate: Multiple Links and Therapeutic Implications, Advances in Pharmacology 2016.
10. Schwarcz R., Trevor W. Stone, The kynurenine pathway and the brain: challenges, controversies and promises, Neuropharmacology 2016.
11. Wirthgen E. et al., Kynurenic Acid: The Janus-Faced Role of an immunomodulatory Tryptophan Metabolite and its Link to Pathological Conditions, Frontiers in Immunology 2018.
12. Müller N. et al., Kynurenine Pathway in Schizophrenia: Pathophysiological and Therapeutic Aspects, Current Pharmaceutical Design 2011, 130-136.
13. Plitman E. et al., Kynurenic Acid in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis, Schizophr Bull. 2017, 764-777.
14.Takahashi N., Roles of glial cells in schizophrenia: Possible targets for therapeutic approaches, Neurobiology of Disease 2013, 49-60.
15. Balu, D. T. The NMDA Receptor and Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment, Advances in Pharmacology, 2016.
16. Pedraz-Petrozzi B. et al., Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia a systematic review, Journal of Neuroinflammation, 2020.
17. Kim Y. K. et al. Cytokine Changes and Tryptophan Metabolites in Medication-Naïve and Medication-Free Schizophrenic Patients, Neuropsychobiology 2009;59:123–129.
18. Erhardt S. et al., The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder. Neuropharmacology 2017, 297–306.
19. Kalkman H. O. and Loetscher E., GAD67: the link between the GABA-deficit hypothesis and the dopaminergic- and glutamatergic theories of psychosis,., 2003, Journal of Neural Transmission 2003, 803–812.



**zdravko079@gmail.com**

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

# ХРАНИТЕЛНИ НАВИЦИ И ЗДРАВЕН СТАТУС НА СТУДЕНТИТЕ ПО МЕДИЦИНА

**Елка Тосева[1], Илияна Тосева[2], Десислава Бакова[3]**
**[1]МУ-Пловдив, Факултет по обществено здраве, катедра „Хигиена“**
**[2]МУ-Пловдив, Факултет по обществено здраве, студент**
**[3]МУ-Пловдив, Факултет по обществено здраве, катедра „Управление на здравните грижи“**

# DIETARY HABITS AND HEALTH STATUS OF MEDICAL STUDENTS

**Elka Toseva[1], Iliyana Toseva[2], Desislava Bakova[3]**
**[1]Medical University of Plovdiv, Faculty of Public Health, Department of Hygiene**
**[2]Medical University of Plovdiv, Faculty of Public Health, Stusent**
**[3]Medical University of Plovdiv, Faculty of Public Health, Department of Health care management**

**Abstract:** Healthy dietary habits among medical students today are important to promote the consumption of quality food among their patients in the future. The main **aim** of this research is to assess dietary habits, body mass index (BMI), and self-assessment of own health of medical students. **Methods:** A questionnaire study was conducted among 107 students at the Medical University of Plovdiv in 2019. Weight and height were measured using a *Tanita* body analyser. **Results:** The students prefer to eat/consume cooked meals, meat, fish, milk, vegetables and fruits at home. This type of eating has deteriorated outside sharply ($p<0.001$) - they consume more dry foods and sandwiches. Students who have breakfast are predominant ($p<0.001$). 69.2% of the students have a BMI within the normal range (18.5-24.99). 88.8% of students define their own health as *very good* or *good*. **Conclusion:** Medical students endeavour to observe principles of healthy eating including breakfast, and most of them have a normal range of BMI. Most students evaluate their own health positively.
**Key words: Bulgaria, body mass index, dietary habits, health status, medical students.**

**Въведение**

Здравословните хранителни навици на студентите по медицина днес са важни за насърчаване на консумацията на качествена храна при техните пациенти в бъдеще. Налице са редица проучвания по проблема, но все още не е проведено комплексно изследване сред студентите в университетите за влиянието на заобикалящата среда и учебния процес при усвояване на умения за здравословен начин на живот и прилагане на принципите на СЗО по отношение на храненето (Zaharieva, 2014). **Целта** на настоящото проучване е да се оценят хранителните навици, да се анализира индекса на телесната маса (ИТМ) и да се проследи самооценката за собственото здраве на студентите по медицина.

**Материали и методи.** През 2019 г. е проведено анкетно проучване сред 107 студенти (68.15%) по медицина от трети курс при Медицински университет-Пловдив относно хранителното им поведение в домашни условия и извън дома и самооценката им за

собственото здраве. ИТМ е изчислен на база ръст и тегло, измерени с анализатор на тялото *Tanita*. За провеждането на анонимната анкета е използван адаптиран от нас въпросник, базиран на „Проучване на училищното здраве 2017“ на National Institute for Health and Welfare, Хелзинки, Финландия (Halme et al., 2017). Критерии за включване: студентите да са от специалност „Медицина“, трети курс на МУ-Пловдив, родени и живели в България. Критерии за изключване: студент от друга специалност на МУ-Пловдив; възраст над 26 години; чуждестранни студенти, обучавани на български език; отказ на студент от участие в проучването. Данните са обработени статистически с помощта на SPSS v. 19.0. Използвани са дескриптивен, непараметричен, алтернативен, вариационен и табличен анализ. Различията в резултатите са интерпретирани като значими при $p<0.05$.

**Резултати и обсъждане**. От анкетираните 107 студенти, 47 са мъже (43.9%) и 60 жени (56.1%), без значима разлика на участниците в зависимост от пола ($\chi^2$ =1.579, df=1, p=0.209). Средната възраст на студентите е 21.28 ± 0.97 години (mean±SD). Не се установи статистически значима разлика в разпределението на студентите по възраст и пол в съответната възрастова група ($\chi^2$=6.322, df=6, p=0.388).

Редица проучвания показват, че изборът на хранителен модел се влияе комплексно от условията на живот, здравните познания, осигурените условия за хранене и др. (Mammas et al., 2004; El Ansari et al., 2012). Тъй като се установяват различия в режима на хранене, формулирахме въпрос за предпочитани храни вкъщи и извън дома. В таблица № 1 се съдържат само положителните отговори.

**Таблица 1. Предпочитани от студентите храни**

| Предпочитани храни | Вкъщи/n/ | Извън дома/n/ | t | p |
|---|---|---|---|---|
| Храни с повече сол, подправки и мазнини | 35 | 23 | 2.778 | < 0.01 |
| Предимно сладки неща | 44 | 34 | 1.615 | > 0.05 |
| Сухи храни и сандвичи | 17 | 80 | 11.897 | < 0.001 |
| Супи и готвени храни | 100 | 37 | 8.572 | < 0.001 |
| Варива, ядки | 89 | 24 | 10.572 | < 0.001 |
| Мляко и млечни продукти | 95 | 23 | 11.831 | < 0.001 |
| Месо, риба, яйца | 96 | 45 | 6.515 | < 0.001 |
| Зеленчуци, плодове | 94 | 43 | 6.639 | < 0.001 |
| Хляб, зърнени храни и тестени изделия и др. | 64 | 66 | 0.248 | > 0.05 |

n = брой положителни отговори

Хранителният прием на студентите в домашни условия съответства на принципите на здравословното хранене, като те предпочитат супи и готвени храни, месо, риба и яйца, мляко и млечни продукти, зеленчуци и плодове, докато извън дома, този тип хранене рязко влошава показателите си (p=0.001). Консумираните извън дома храни са за сметка на сухи храни и сандвичи (p=0.001). Студентите ограничават приема на храни с повече сол, подправки и мазнини извън дома (p<0.01). Хлябът и тестените изделия, които са традиционни за българската трапеза, са застъпени и в двете ситуации на хранене с еднаква честота на употреба (p>0.05).

Счита се, че закуската сутрин възстановява нивата на глюкозата – въглехидрат, необходим за функцията на мозъка. Ако се пропусне закуската, с по-висока честота по-късно през деня може да се посегне към храни със съдържание на моно- и дизахариди. Изследванията показват, че хората, които закусват сутрин е по-малко вероятно да са с наднормено тегло (Watanabe et all., 2014). Преобладаващият брой от студентите предпочитат да закусват сутрин ($\chi^2$=16.953, df=2, p=0.001), като 42 от тях (39.3%) закусват редовно, 49 (45.8%) понякога, а 16 (15.0%) от изследваните не закусват сутрин. Не се наблюдават различия в зависимост от пола и навика да се закусва ($\chi^2$=1.254, df=2, p=0.534). Szajewska и Ruszczyński (2010 г.) отчитат, че при търсенето на връзка между пропускането на закуската и високият ИТМ са налице редица комплексно действащи замъгляващи

фактори, като хранителен прием, ниво на физическа активност, социално-икономическо състояние, възраст, пол. Нашите резултати подкрепят това твърдение: не установихме връзка между навика да не се закусва и повишаването на ИТМ ($\chi^2$=0.748, df=1, p=0.387). Преобладаващата група от студентите 74 (69.2%) имат ИТМ в рамките на нормалното тегло (18.5-24.99), със статистически значима разлика спрямо групата със свърхтегло (ИТМ>25) – 32 (20.6%) студенти, (t=8.929; p<0.001). 11 студенти (10.3%) са с поднормено тегло (ИТМ <18.49); 16 студенти (15.0%) са с наднормено тегло (ИТМ 25.00-29.99) и 6 студенти (5.6%) са с първа степен затлъстяване (ИТМ 30.00-39.99). Установеният от нас процент на студенти с ИТМ≥25 е по-висок в сравнение с проучвания проведени през 2005 г. при студенти от Германия, България и Полша - 11.6,% и през 2009 г. при студенти от Гърция – 17.1% (Tirodimos et all., 2009; Mikolajczyk et all., 2005). Разпределението на студентите по пол в зависимост от индекса на телесна маса е представено на табл. 2.

**Таблица 2. Разпределение на студентите по пол и ИТМ**

| ИТМ | Мъже (n; %) | Жени (n; %) | t; p |
|---|---|---|---|
| Поднормено тегло | 4 (8.5) | 7 (11.7) | 1.330; p>0.05 |
| Нормално тегло | 29 (61.7) | 45 (75.0) | 2.694; p<0.01 |
| Наднормено тегло | 10 (21.3) | 6 (10.0) | 1.461; p>0.05 |
| Затлъстяване първа степен | 4 (8.5) | 2 (3.3) | 1.225; p>0.05 |

n = брой студенти от групата, по пол

Преобладаващата група студенти с ИТМ над 25 се стремят да се хранят здравословно, но хранителният прием се влошава извън дома. Предпочитани в домашни условия (в сравнение с хранене извън дома) са супи и готвени храни ($\chi^2$=18.182, df=1, p=0.001), мляко и млечни произведения ($\chi^2$=18.182, df=1, p=0.001), варива и ядки ($\chi^2$=14.727, df=1, p=0.001), месо, яйца и риба ($\chi^2$=14.727, df=1, p=0.001), плодове и зеленчуци ($\chi^2$=6.545, df=1, p=0.011), хляб и зърнени продукти ($\chi^2$=4.545, df=1, p=0.033).

Самооценката на здравето има висока надеждност, валидност и прогнозна сила за различни заболявания и състояния. Въпреки това, младите хора страдат по-рядко от хронични заболявания в сравнени с възрастните. По-голямата част от юношите в България (95,5%) оценяват своето здраве като добро или отлично (BAS, 2014). Най-честото соматично оплакване, за което юношите споменават, е главоболието. Особеност обаче, при учещите млади хора във възрастовия интервал 19-26 години, са психосоматичните оплаквания свързани с това, че от тях се изискват академични постижения, понякога на фона на финансови затруднения. Поради това те често оценяват своето здраве по-ниско в сравнение с работещи младежи на същата възраст. 95 (88.79%) от всички анкетирани студенти определят здравето си като много добро и добро. Налице е разлика с много висока степен на достоверност между студентите, които се самоопределят със средно ниво на здравето си в сравнение с тези, които се самоопределят в добро здраве (t=7.11; p<0.001) и спрямо тези, които се самоопределят в много добро здраве (t=5.06; p<0.001). Резултатите са представени на табл. 3.

**Таблица 3. Самоопределяне на студентите по здравословно състояние**

| Самоопределяне по здравословно състояние | Общо (n; %) | Мъже (n; %) | Жени (n; %) | t; p |
|---|---|---|---|---|
| Много добро | 41 (38.32) | 17 (36.2) | 24 (40.0) | 1.569; >0.05 |
| Добро | 54 (50.47) | 26 (55.3) | 28 (46.7) | 0.385; >0.05 |
| Средно | 11 (10.28) | 4 (8.5) | 7 (11.7) | 1.330; >0.05 |
| Лошо | 1 (0.93) | 0 (0.0) | 1 (1.7) | - |

n = брой положителни отговори

Не се установи статистически значима разлика между пола и самоопределянето по здравословно състояние. По данни от международно проучване на здравето на 2103 студенти на средна възраст 20.7 години, проведено през 2005 г. в университети в Германия, България и Полша, в най-добро здраве са били участниците от България (Mikolajczyk et all., 2005).

Това проучване има няколко ограничения: извадката не е случайно подбрана; изследваните студенти са само от един университет, като е възможно да съществуват различия в отговорите и състоянието на студентите между университетите по медицина и останалите университети. Очаквано е студентите по медицина да имат различно поведение по въпросите за здравето, здравното образование и промоцията на здравето спрямо общата популация младежи на същата възраст, поради натрупване на медицински познания в университетското обучение.

**Заключение.** Студентите по медицина, включително и тези с наднормено тегло, полагат усилия за придържане към принципите на здравословното хранене, като преобладаващата част от тях закусват сутрин. Хранителните им навици рязко се влошават извън домашната среда. Над половината от изследваните студенти имат индекс на телесна маса в рамките на нормалното тегло. Преобладаващата част от студентите оценяват положително собственото си здраве. Познаването на хранителните навици в различните условия на живот и учене може да помогне за увеличаване на възможностите за здравословно хранене, намаляване на индекса на телесна маса и подобряване на здравния статус на студентите.

**Литература**

**1.** Zaharieva K. The healthy lifestyle of the students-future health professionals, as a pedagogical phenomenon. Abstract of dissertation to obtain an educational and scientific degree Ph.D. *Angel Kanchev* University of Ruse, Ruse, 2014.

2. Halme N, Hedman L, Ikonen R, Rajala R. Lasten ja nuorten hyvinvointi 2017. Terveyden ja hyvinvoinnin latios, Helsinki, 2018; 15/2018, p.67. Available at: http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-115-7.

3. Mammas I, Bertsias G, Linardakis M, Moschandreas J, Kafatos A. Nutrient intake and food consumption among medical students in Greece assessed during a Clinical Nutrition course. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2004; 55(1):17-26.

4. El Ansari W, Stock C, Mikolajczyk RT. Relationships between food consumption and living arrangements among university students in four European countries - A cross-sectional study. Nutrition Journal, 2012; 11:28. Available at: https://doi.org/10.1186/1475-2891-11-28.

5. Watanabe Y, Saito I, Henmi I, Yoshimura K, Maruyama K, Yamauchi K, Matsuo T, Kato T, Tanigawa T, Kishida T, Asada Y. Skipping Breakfast is Correlated with Obesity. Journal of Rural Medicine, 2014; 9(2):51–58

6. Szajewska H, Ruszczynski M. Systematic Review Demonstrating that Breakfast Consumption Influences Body Weight Outcomes in Children and Adolescents in Europe, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2010; 5(2):113-119.

7. Tirodimos I., Georgouvia I, Savvala T-N, Karanika E., Noukari D. Healthy lifestyle habits among Greek university students: differences by sex and faculty of study, La Revue de Santé de la Méditerranée orientale (EMHJ), 2009; 15:722-728.

8. Mikolajczyk RT, Brzoska P, Maier C, Ottova V, Meier S, Dudziak U, Ilieva S, El Ansari W. Factors associated with self-rated health status in university students: a cross-sectional study in three European countries. BMC Public Health 2008, 8:215. doi:10.1186/1471-2458-8-215

**9.** BAS. Health Behaviour in School-aged Children – HBSC, Institute for Population and Human Studies of the Bulgarian Academy of Sciences, HBSC, 2014.

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

# ТЮТЮНОПУШЕНЕ И УПОТРЕБА НА АЛКОХОЛ СРЕД СТУДЕНТИТЕ ПО МЕДИЦИНА

**Елка Тосева[1], Илияна Тосева[2]**
**[1]МУ-Пловдив, Факултет по обществено здраве, катедра „Хигиена“**
**[2]МУ-Пловдив, Факултет по обществено здраве, студент**

# TOBACCO USE AND ALCOHOL CONSUMPTION AMONG MEDICAL STUDENTS

**Elka Toseva[1], Iliyana Toseva[2]**
**[1]Medical University of Plovdiv, Faculty of Public Health, Department of Hygiene**
**[2]Medical University of Plovdiv, Faculty of Public Health, Student**

**Abstract:** Unhealthy personal behavior doesn't have only a high personal price, but also a high public one. The **aim** of this study is to analyze the frequency and severity of the using of alcohol and smoking among medical students and their opinion for these unhealthy habits. **Methods**: The survey was conducted among 107 students at the Medical University of Plovdiv in 2019. **Results**: Most students do not consider acceptable behaviour and do not tolerate habits such as smoking ($p<0.001$), over drinking with alcohol ($p<0.001$), marihuana/cannabis use ($p<0.001$), but they consider acceptable risk habits such as hookah use ($p<0.001$) and consumption of small quantity of alcohol ($p<0.001$). 30.8% of students consider acceptable over drinking with alcohol or smoking of marihuana/cannabis (18.7%). 65.4% of students do not smoke; 27.1% are smoking with varying intensity of the risk habit: once a day or more often; ex-smokers are 7.5% of students. 16.8% of medical students do not use alcohol, 22.4% consume alcohol less than once a month, 17.8% consume alcohol once a month, 29.0% consume alcohol several times per month and 14.0% consume alcohol once a week or more often. **Conclusion**: Most medical students do not use tobacco, but most of them use alcohol and tolerate unhealthy habits. Therefore, the effectiveness of health education needs to be increased in the medical education system.
**Key words: Bulgaria, alcohol consumption, hookah use, tobacco use, medical students.**

**Въведение**

Днес здравето ни е изправено пред редица предизвикателства: забързан ритъм на живот, стрес, обездвижване, замърсена околна среда, неправилно и нередовно хранене, злоупотреба с алкохол, цигари и наркотици, пристрастяване към интернет и т.н. Личният ни начин на живот не е просто въпрос на информиран избор. Той зависи и от обществените възможности, специфичните обществени нагласи и традиции. Толерирането на вредни навици и нездравословно лично поведение имат не само висока лична, но и висока обществена цена. Според доклад на UNICEF (2018) сред рисковите фактори за здравето на младите хора в България са употребата на наркотици, алкохол и цигари. Тези навици варират значително при студентите по медицина в зависимост от региона, поради културни, религиозни, търговски и политически фактори: в Саудитска Арабия, Пакистан, Египет и Индия 11–14% от студентите по медицина са редовни пушачи (Barss et all., 2008). При изследване на гръцки студенти по медицина от трети курс през дванадесет последователни

години (1989-2000) е установено, че 33,2% от мъжете и 28,4% от жените пушат средно 13 цигари за ден; около 77,2% от мъжете и 58,0% от жените съобщават, че консумират редовно алкохол (Mammas et all., 2003). Терминът „алкохолизъм" е въведен от шведския лекар Magnus Huss през 1852 г. Алкохолизмът е сборно понятие, което включва чести злоупотреби с алкохол и води до алкохолна болест, но не всяка злоупотреба с алкохол е алкохолна болест. Системната употребата на алкохол е рисков за здравето фактор, който може да повлияе на социалните взаимоотношения – води до проблеми в семейството, самоизолация, прекъсване на трудов стаж, зависимост. Прекомерната консумация на алкохол сред младежите е призната за значимо рисково поведение, което се свързва с агресия, шофиране в нетрезво състояние, опасна сексуална активност, повишена вероятност от настъпване на злополуки и здравословни проблеми. Познанията, които надстройват студентите по медицина в хода на обучението си, са важни за тяхното бъдещо поведение като лекари. Лекарят не е само тясно медицински специалист. Той е и общественик. **Целта** на настоящото проучване е да се анализира честотата и тежестта на употребата на алкохол и тютюнопушене сред студентите по медицина и нагласата им за толериране на тези навици в обществото.

**Материали и методи.** През 2019 г. е проведено анкетно проучване сред 107 студенти по медицина от трети курс при Медицински университет-Пловдив (68.15% от всички студенти в това направление) за употреба на алкохол и тютюнопушене и нагласите им за толериране на тези и подобни вредни навици. Използван е адаптиран от нас въпросник, базиран на „Проучване на училищното здраве 2017" на National Institute for Health and Welfare, Хелзинки, Финландия (Halme et al., 2017). Критерии за включване: студентите да са от специалност „Медицина", трети курс на МУ-Пловдив, родени и живели в България. Критерии за изключване: студент от друга специалност на МУ-Пловдив; възраст над 26 години; чуждестранни студенти, обучавани на български език; отказ на студент от участие в проучването. Данните са обработени статистически с помощта на SPSS v. 19.0. Различията в резултатите са интерпретирани като значими при $p<0.05$.

**Резултати и обсъждане**. 47(43.9%) от анкетираните 107 студенти са мъже, 60 (56.1%) са жени, без значима разлика на участниците в зависимост от пола ($\chi^2$ =1.579, df=1, p=0.209). Средната възраст на студентите е 21.28 ± 0.97 години (mean±SD). Не се установи статистически значима разлика в разпределението на студентите по възраст и пол в съответната възрастова група ($\chi^2$=6.322, df=6, p=0.388).

65.4% от студентите не пушат; 27.1% пушат с различна интензивност на рисковия навик: 16.8%-по-често от веднъж на ден, 4.7% пушат веднъж седмично или по-често, но не ежедневно, 5.6% пушат по-рядко от веднъж седмично. Налице е статистически значима разлика между групата на пушачите и непушачите ($\chi^2$=142.953, df=1, p=0.001), но няма статистически значима разлика при разпределението по пол между пушачите жени и мъже ($\chi^2$=6.351, df=4, P=0.174). Бивши пушачи са 7.5% от студентите. Разпределението на студентите по пол и честота на тютюнопушене е показано на табл. 1.

**Таблица 1. Честота на тютюнопушене в зависимост от пола**

| Пушене (навици) | | веднъж на ден или по-често | веднъж седмично или по-често | по-рядко от веднъж седмично | отказах пушенето | не пуша |
|---|---|---|---|---|---|---|
| мъж | брой | 5 | 3 | 5 | 3 | 31 |
| | % | 10.60 | 6.40 | 10.60 | 6.40 | 66.00 |
| жена | брой | 13 | 2 | 1 | 5 | 39 |
| | % | 21.70 | 3.30 | 1.70 | 8.30 | 65.00 |

Установеният от нас процент на системните и случайните пушачи съвпада с данни от проучване сред студенти по медицина във Франция, 2015 г., при което 21% от студентите са

били редовни пушачи, а други 16% - несистемни пушачи (Gignon et all., 2015). При проучване сред 2491 студенти от Германия, Унгария и Норвегия на средна възраст 22.5 ± 3.3 години е установено, че при 18.0% от изследваните е разпространено тютюнопушенето, при 4.8% употребата на наргиле, а при 0.9% употребата на електронни цигари (Balogh et all., 2018). Редовните пушачи оценяват здравето си по-ниско от непушачите, което не е случайно. Установихме статистически значима разлика в себеоценката на здравето между изследваните студенти системни пушачи и останалите студенти: от системните пушачи 8 (16.3%) оценяват здравето си като *много добро* (t=9.019; p<0.001), 7 (11.5%) - като *добро* (t=13.351; p<0.001), и 3 (21.4%) - като *средно*, (t=3.684; p<0.01).

16.8% от изследваните студенти не употребяват алкохолни напитки, 22.4% консумират алкохол по-рядко от веднъж месечно, 17.8% консумират алкохол около веднъж месечно, 29.0% консумират алкохол няколко пъти месечно и 14.0% консумират алкохол веднъж седмично или по-често. Не се наблюдава статистически значима разлика между броя на студентите от групите, консумиращи алкохол с различна седмична или месечна честота ($\chi^2$=7.346, df=4, p=0.119). В табл. № 2 е показано разпределението по пол и честотата на консумация на алкохол на изследваната група.

**Таблица 2. Честота на консумация на алкохол в зависимост от пола**

| Честота на употреба на алкохол | | веднъж седмично или по-често | няколко пъти месечно | около веднъж месечно | по-рядко от веднъж месечно | не пия |
|---|---|---|---|---|---|---|
| мъж | брой | 6 | 15 | 10 | 8 | 8 |
| | % | 12.80 | 31.90 | 21.30 | 17.00 | 17.00 |
| жена | брой | 9 | 16 | 9 | 16 | 10 |
| | % | 15.00 | 26.70 | 15.00 | 26.70 | 16.70 |

Според доклад на СЗО (2018), консумацията на абсолютен алкохол през 2016 г. при лица над 15 г. в България е по-висока (12.7 литра на лице/годишно) спрямо същата популация в регион Европа (9.8 литра на лице за 1 година).

Студентите не считат за приемливо поведение и не толерират навици като тютюнопушенето ($\chi^2$=35.514, df=2, p=0.001), пушенето на електронни цигари ($\chi^2$=33.888, df=2, p=0.001), употреба на марихуана/канабис ($\chi^2$=55.869, df=2, p=0.001) и консумиране на алкохол в количества, достатъчни за напиване ($\chi^2$=41.178, df=2, p=0.001), но смятат за приемлив рисковия навик - употребата на наргиле ($\chi^2$=19.981, df=2, p=0.001). 39 (36.4%) студенти (от които 21 (30.0%) са непушачи) са толерантни към навика тютюнопушене. Обезпокоителен факт е, че 88.8% от студентите по медицина смятат за приемливо поведение употребата на алкохол в малки количества ($\chi^2$=148.112, df=2, p=0.001); висок процент от студентите смятат за приемливи употребата на марихуана/канабис и консумирането на алкохол в количества, достатъчни за напиване. Не се установи статистически значима разлика по пол в разпределението на отговорите на студентите по отношение на мнението им към тютюнопушене ($\chi^2$ =0.628, df=2, p=0.731), пушене на електронни цигари ($\chi^2$=0.585, df=2, p=0.746), пушене на марихуана/канабис ($\chi^2$=3.844, df=2, p=0.146), консумирането на алкохол в количества, достатъчни за напиване ($\chi^2$=0.420, df=2, p=0.811), употреба на наргиле ($\chi^2$=1.543, df=2, p=0.462) и консумиране на алкохол в малки количества ($\chi^2$=2.773, df=2, p=0.250). За да не се сугестират изследваните относно отговорите, тези навици не бяха формулирани в анкетата като вредни или рискови. Резултатите са представени в табл. 3. Актуалността на изследвания проблем се определя от обезпокояващите доклади на СЗО за недостатъчната ефективност на програмите по здравно образование сред младежта, вкл. и студентите, като част от тази група, неотложната и нараснала потребност от създаването на условия за повишаване на знанията и уменията им по промоция на здравето и тяхното реализиране в отговорно здравно поведение.

**Таблица 3. Толерантност към рискови за здравето навици**

| Толерирате ли навици, като | Да<br>брой; % | Не<br>брой; % | Нямам мнение<br>брой; % |
|---|---|---|---|
| Тютюнопушене | 39; 36.4 | 59; 55.1 | 9;8.4 |
| Пушене на електронни цигари | 38; 35.5 | 59; 55.1 | 10; 9.3 |
| Употреба на наргиле | 52; 48.6 | 40; 37.4 | 15; 14.0 |
| Пушене на марихуана/канабис | 20; 18.7 | 72; 67.3 | 15; 14.0 |
| Консумиране на малки количества алкохол | 95; 88.8 | 7; 6.5 | 5; 4.7 |
| Консумиране на алкохол в количества, достатъчни за напиване | 33; 30.8 | 64; 59.8 | 10; 9.3 |

В доклад на министъра на здравеопазването относно *Проект на Решение на Министерския съвет за приемане на Национална стратегия за борба с наркотиците 2019-2023 г.* (Ananiev, 2020) е отразено, че през 2016 г. общо 11,2% от възрастното население в България са употребили поне веднъж в живота си някакво наркотично вещество. Най-масово употребяваното наркотично вещество е марихуаната – 8,1 % от анкетираните са го опитали поне веднъж в живота си, следвано от екстази – 2,1%, амфетамини – 1,5%, кокаин – 0,9% и метамфетамини – 0.3%.

**Заключение**. Преобладаващата част от студентите по медицина не пушат, но повечето от тях употребяват алкохол и толерират нездравословни навици като употреба на наргиле и консумация на малки количества алкохол. Считаме, че е необходимо да се повиши ефикасността на здравното образование в системата на медицинското образование. Осъзнаването на значението на промоцията на здравето от студентите по медицина е решаващо за тяхното бъдещо отношение към пациентите и обществото като цяло.

**Литература:**

1. UNICEF. Situation Analysis of Children and Women in Bulgaria. Sofia, 2018; 23-53.
2. Barss P, Grivna M, Al-Maskari F, Kershaw G. Strengthening public health medicine training for medical students: Development and evaluation of a lifestyle curriculum. Medical Teacher, 2008; 30:e196–e218.
3. Mammas IN, Bertsias GK, Linardakis M, Tzanakis NE, Labadarios DN, Kafatos AG. Cigarette smoking, alcohol consumption, and serum lipid profile among medical students in Greece. European Journal of Public Health, 2003; 13(3):278-82.
4. Halme N, Hedman L, Ikonen R, Rajala R. Lasten ja nuorten hyvinvointi 2017. Terveyden ja hyvinvoinnin latios, Helsinki, 2018; 15/2018, p.67. Available at: http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-115-7.
5. Gignon M, Havet E, Ammirati C, Traullé S, Manaouil C, Balcaen T, Loas G, Dubois G, Ganry O. Alcohol, Cigarette, and Illegal Substance Consumption Among Medical Students A Cross-Sectional Survey. Workplace Health & Safety, 2015; 63(2):54-63.
6. Balogh E, Faubl N, Riemenschneider H, Balázs P, Bergmann A, Cseh K, Horváth F, Schelling J, Terebessy A, Wagner Z, Voigt K, Füzesi Z, Kiss I. Cigarette, waterpipe and e-cigarette use among an international sample of medical students. Cross-sectional multicenter study in Germany and Hungary. BMC Public Health, 2018; 18:591.
7. WHO. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. p.276. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf.
8. Ananiev K. Report by Kiril Ananiev - Minister of Health About: Draft Decision of the Council of Ministers for adoption of the National Strategy for Combating Drugs, 2019-2023. Available at: http://www.strategy.bg/PublicConsultations/View.aspx?lang=bg-BG&Id=4657.

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

# КОНТРОЛ НА КАЧЕСТВОТО НА ТОМОГРАФСКИЯ ОБРАЗ НА СПЕКТ ГАМА КАМЕРА

**Пламена Еникова[1], Петър Триндев[2], Тодорка Димитрова[1]**
**[1]ПУ „Паисий Хилендарски“, ул. „Цар Асен“ 24, 4000 Пловдив**
**[2]Медицински университет, ул. „Георги Софийски“ 1, 1431 София**

# SPECT TOMOGRAPHY IMAGE QUALITY CONTROL

**Plamena Enikova[1], Peter Trindev[2], Todorka L. Dimitrova[1]**
**[1]University of Plovdiv “Paisii Hilendarski”,**
**24 Tzar Assen Str., 4000 Plovdiv**
**[2]Medical University – Sofia, 1"Georgi Sofijski" Str., 1431 Sofia**

## ABSTRACT

In the single-photon emission computed tomography (SPECT), the detector rotates around the patient's body and registers from 60 to 90 planar images. Afterwards, from them are reconstructed tomographic images of sections of the studied object in the three main planes.

Tomography imaging contains valuable diagnostic information that is the basis for follow-up therapy of the investigated patient. It is therefore critically important that these images accurately represent the true distribution of radiopharmaceuticals in the human body. Possible malfunction of the camera can add so-called artifacts that may lead the physician to a wrong diagnostic conclusion. Regular control of main parameters such as homogeneity, resolution and contrast of the tomographic image obtained using Jaszczak phantom guarantees the accuracy of the obtained diagnostic information. According to the requirements of the NEMA standard, homogeneity and resolution are evaluated visually, while the tomographic contrast is evaluated quantitatively.

In this work, we propose a new approach for evaluation of the output parameters involved in the computation of the tomographic contrast in order to ensure the uniformity and repeatability of the quantitative indicator.

**Key worlds:** SPECT, Quality control, Tomography contrast, Jaszczak Phantom

## УВОД

Нуклеарната медицина е клон от медицината, който се занимава с диагностика и терапия на различни болестни изменения в човешкото тяло посредством прилагане на открити източници на йонизиращи лъчения, наричани още радиофармацевтици (РФ) [1]. Така например, планарните образи, получени с помощта на гама камера (ГК) визуализират структурата на изследвания орган и позволяват количествена оценка на функцията му. Томографското изображение, получено от СПЕКТ ГК, обаче, съдържа още по-ценна диагностична информация, която е основа за последваща терапия на изследвания пациент [2]. Критично важно е образите да представят достоверно реалното разпределение на РФ в

човешкото тяло [3]. Евентуална неизправност на ГК добавя т.н. артефакти, които могат да насочат лекаря към погрешно диагностично заключение. Редовният контрол на основните параметри – хомогенност, разделителна способност и контраст на томографското изображение – гарантира точността на получената диагностична информация. Според изискванията на стандарт NEMA, хомогенността и разделителната способност се оценяват визуално, докато томографският контраст се оценява количествено [4].

В тази работа е представена методика за бърз и надежден контрол на качеството на томографския образ на СПЕКТ ГК с помощта на фантом Jaszczak. Този утвърден в практиката на контрола на качеството фантом предлага възможност за едновременното определяне на трите най-важни параметъра на ГК, споменати по-горе.

## 1. ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ЧАСТ – АПАРАТУРА И МЕТОДИ.

За целите на експеримента е проведено изследване с двуглава СПЕКТ-КТ гама камера Siemens Symbia T2. Използван е стандартен фантом Jaszczak, напълнен с хомогенизиран разтвор на елюат на 99mTc с активност 18 mCi. Във фантома са поставени две вложки (Фиг. 1): вложка от шест плътни плексигласови сфери, с диаметри съответно: 31.8 mm, 25.4 mm, 19.1 mm, 15.9 mm, 12.7 mm и 9.5 mm; вложка от шест сектора плътни стълбчета с диаметри съответно: 12.7 mm, 11.1 mm, 9.5 mm, 7.9 mm, 6.4 mm, и 4.8 mm.

***Фиг. 1. Фантом Jaszczak.***

Скенирането на фантома е извършено при размер на матрица 128x128, 120 проекции в стъпков режим, 500 000 импулса на проекция, орбита по контура на фантома, ниско енергиен с висока разделителна способност колиматор LEHR, ротация на детектора 360°. След томографско скениране са реконструирани томографски срезове на фантома с филтър.

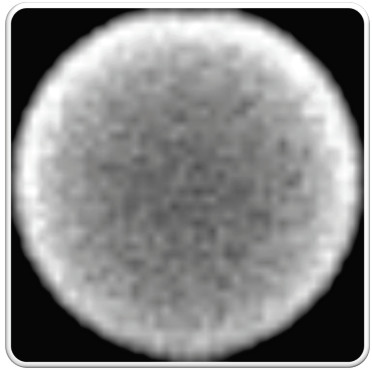
## 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ РЕЗУЛТАТИ.

### 2.1. Нехомогенност на детекторното поле.

Хомогенността на детекторното поле се определя от хомогенността на реконструирания срез от обект с равномерно разпределена активност. Нехомогенността на полето се проявява в томографския образ като концентрични пръстени с център оста на въртене.

Методиката за визуално оценяване на хомогенността на томографския образ е следната: След томографското скениране се получава композитен образ от срезовете, в които се визуализира горната част на фантома. В този образ ясно е изразен ефектът на

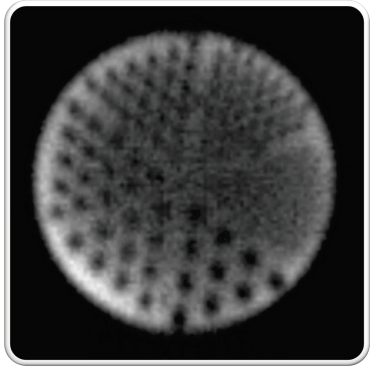
отслабване на лъчението – намаляваща плътност на придобитата (регистрираната) информация в посока към центъра (Фиг. 2). Независимо от това, може да се направи визуална оценка на хомогенността на образа и да се установи наличието/липсата на артефакти.



***Фиг. 2. Композитен образ от горната част на фантома с хомогенизиран воден разтвор на 99mTc.***

**2.2. Томографска разделителна способност.**

Томографската разделителна способост се определя визуалано по най-малкия размер от шестте сектора плътни стълбчета, които се визуализират разделени. За тази цел се прави композитен образ от всички томографски образи на слоя със шест сектора плътни стълбчета, както е показано на Фиг. 3. В нашия случай стълбчетата с най-малък размер, които все още се визуализират разделени, имат диаметър 6,3 mm.



***Фиг. 3. Композитен образ от частта на фантома със шест сектора плътни стълбчета.***

**2.3. Томографски контраст.**

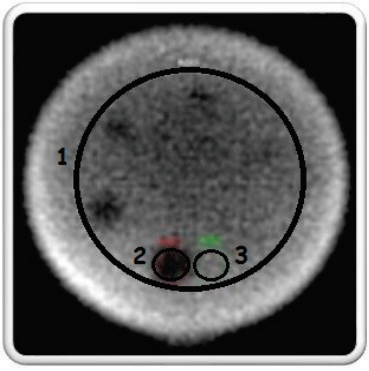
Томографският контраст (ТК) е важен индикатор за възможностите на системата да детектира малки структури и лезии. Ето защо една от основните задачи на томографската ГК е да детектира разликите в натрупването на РФ в изследвания орган, както и да определи неговата големина. При конвенционалния подход за определяне на томографски контраст се постъпва по следния начин: прави се събирателен (композитен) образ от срезовете, в които

се визуализира най-голямата сфера. Върху този образ се очертават две зони на интерес (ЗИ), от които се отчитат регистрираните събития (импулси). ТК се изчислява по формулата:

$$ТК = \frac{ЗИ_{(сфера)} - ЗИ_{(фон)}}{ЗИ_{(фон)}} \times 100\,\%$$

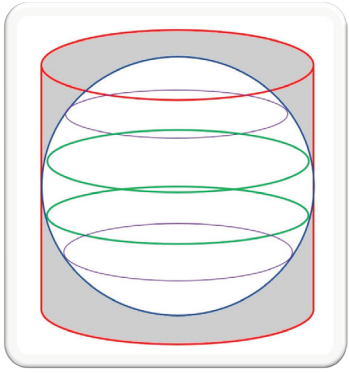
Контрастът на изобразявания обект е 100%, тъй като сферата е плътна. Логично е да се очаква, че в нейния образ не би трябвало да се отчете никаква активност. Но, тъй като процесът на реконструиране на томографски образи не е лишен от недостатъци, в сферата се регистрира наличие на активност, поради което измереният контраст е доста по малък от 100%. Така например, томографският контраст от нашите измервания е 63 %. Няколко отчитания на данните, правени от една и съща серия томографски образи в различно време, показаха различни стойности. Това ни накара да потърсим източниците на тези вариации.

След обстоен анализ на данните, стигнахме до заключението, че причината за това е ефектът на отслабване на лъчението от вътрешността на фантома. Установихме експериментално, че за да се елиминира този ефект, ЗИ на фона трябва да бъде разположена на същото разстояние от центъра на образа на фантома, на каквото е и ЗИ на сферата. Това може да се осигури като в самото начало (Фиг. 4) се очертае ЗИ (1), а ЗИ на сферата (2) и ЗИ на фона (3) са допирателни към нея. Този подход гарантира повторяемост на резултатите.




***Фиг. 4. Композитен образ от частта на фантома с шест плътни сфери.***

Друг източник на системна грешка при измерване на томографския контраст е използването на композитен (събирателен) образ, при което включваме данни, които не принадлежат на областта на сферата. Причината за това е, че избраната кръгова зона на интерес върху сферата, практически формира цилиндър в събирателния образ (Фиг. 5). При това положение се вижда, че в ЗИ от областта на сферата се наслагва информация от фона – защрихованата част от обема. Тази грешка може да се избегне като за изчисляване на ТК се използва единичен, а не композитен томографски образ. Ако се избере произволен образ, получената информация ще бъде както от сферата, така и от фона около сферата. Затова се избира този образ (срез), който минава през центъра на сферата. Така се отчита регистрираната информация само от областта на сферата като се елиминира участието на фона. По този начин се постига обективна и възпроизводима оценка на томографския контраст.



***Фиг. 5. Цилиндър, който се очертава от ЗИ в събирателния образ на сферата.***

## ОБОБЩЕНИЕ

Направените проучвания посочват основателни предпоставки за необходимостта от спазване на определени условия, които да осигурят еднозначно и възпроизводимо определяне на томографския контраст на СПЕКТ гама камера. Предложена е лесно изпълнима и надеждна методика за отстраняване на грешката, която възниква при използване на композитен (събирателен) образ за измерване на томографския контраст. Измереният томографски контраст зависи от местоположението на зоните на интерес и за това е необходимо стриктно спазване на условията при нейното определяне.

Съображенията за избор на зоните на интерес за фона с цел елиминиране на ефекта на отслабване на лъчението трябва да се имат предвид при извеждане на количествени параметри от томографски образи в клинични условия.

Периодичният контрол на параметрите хомогенност, разделителна способност и контраст на томографския образ гарантира получаване по-качествени образи и добиване на достоверна диагностична информация.

## БЛАГОДАРНОСТ

Авторите изказват благодарност на Медицинския институт на Министерството на вътрешните работи, София, където са проведени експерименталните изследвания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Триндев П., „Апаратура в нуклеарната медицина – поглед отвътре”, първо издание, София, 2008 г.
2. Тодоров В., Медицинска физика, второ издание, София, 2002 г.
3. Наредба № 11 от 30 юни 2014 г. за утвърждаване на *медицински стандарт „Нуклеарна медицина*, Обн. Държавен вестник, бр. 56 от 8 юли 2014 г.
4. Министерство на здравеопазването. Наредба № 2 от 5 февруари 2018 г. за условията и реда за осигуряване защита на лицата при медицинско облъчване.

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

# ГРЕЛИНЪТ И НЕГОВОТО УЧАСТИЕ В ПАТОГЕНЕЗАТА НА ЗАТЛЪСТЯВАНЕТО И ЖЛЪЧНОКАМЕННАТА БОЛЕСТ

**П. Хрисчев[1], Н. Пенкова[2], П. Атанасова[2], В. Пенков[3], Е. Анталис[4]**
**1. Катедра по Физиология, Медицински Университет Пловдив, България**
**2. Катедра по Анатомия, хистология и ембриология, Медицински Университет Пловдив, България**
**3. УМБАЛ "Еврохоспитал" Пловдив, България**
**4. Студент, Медицински Факултет, Медицински Университет Пловдив, България**

# GHRELIN AND ITS PARTICIPATION IN THE PATHOGENESIS OF OBESITY AND GALLSTONE DISEASE

**P. Hrischev[1], N. Penkova[2], Pepa Atanassova[2], V. Penkov[3], E. Antalis[4],**
**1. Dept. of Physiology, Medical University of Plovdiv, Bulgaria**
**2. Dept. of Anatomy, Histology and Embryology, Medical University of Plovdiv, Bulgaria**
**3. University Hospital "Evrohospital", Plovdiv, Bulgaria**
**4. Student, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv, Bulgaria**

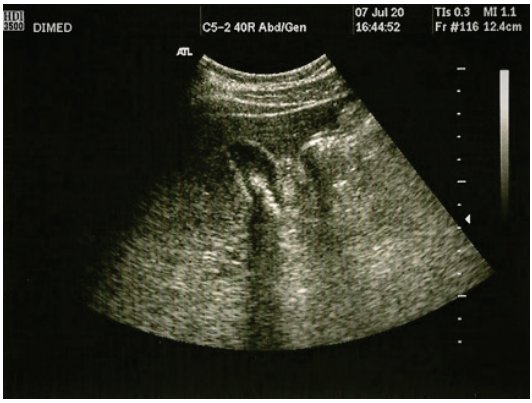
**Abstract Obesity is a health problem that corresponds to a number of diseases, including cholelithiasis. It is one of the most common diseases of the digestive system - it occurs in 15% of adults. The pathogenesis of gallstone disease is closely related to lipid and pigment metabolism in hepatocytes. Cholesterol stones are 10% of cases of cholelithiasis, 15% bilirubin stones, and 75% mixed stones. Ghrelin is involved in the regulation of hepatocyte lipid metabolism by stimulating hepatic lipogenesis directly through GHS-R1. There is a direct relationship between the level of ghrelin in the blood and that of high-density lipoprotein (HDL). Our aim is to investigate the role of ghrelin in the pathogenesis of gallstone disease accompanied by obesity in human individuals and an experimental rat model. Material and methods: 10 patients from University Hospital "Evrohospital", Plovdiv with a clinical diagnosis of cholelithiasis are examined by ultrasound, biliary endoscopy and biochemical methods. The liver of rats with proven metabolic syndrome and obesity was immunohistochemically tested for ghrelin receptors in hepatocytes. Results: 10 of the patients with cholesterol stones have disorders of lipid metabolism. 7 are overweight and three are not obese. In the liver of obese rats, we detect presence of ghrelin receptors. Conclusion: Through its receptors in hepatocytes, ghrelin directly interferes with their metabolism. As a hunger hormone, it plays a key role in controlling body weight, and the formation of gallstones is associated with obesity. The formation of gallstones is a multifactorial process. Various aspects of lipid metabolism are affected: the synthesis of cholesterol, phospholipids, bile salts, as well as mucoid secretion from the gallbladder wall and biliary tract motility. Ghrelin also has a role to play in these complex mechanisms, which needs to be clarified.**

***Keywords: cholelithiasis, obesity, ghrelin***

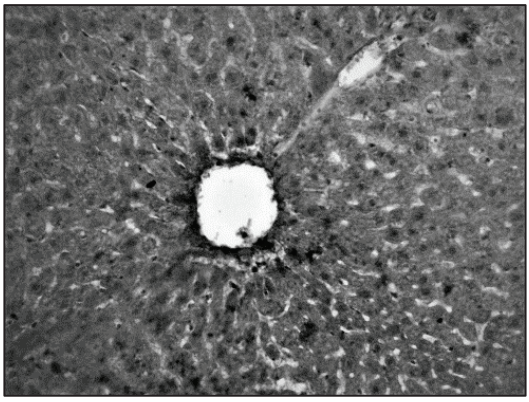
**Резюме** Затлъстяването е здравословен проблем, който кореспондира с редица заболявания, включително холелитиазата. Тя е една от най-честите болести на храносмилателната система - среща се при 15% от възрастните. Патогенезата на жлъчнокаменната болест е тясно свързана с липидния и пигментния метаболизъм в хепатоцитите. Холестероловите камъни са 10% от случаите на холелитиаза, 15% билирубинови, а 75% смесени. Грелинът участва в регулацията на липидния метаболизъм на хепатоцитите, стимулирайки чернодробната липогенеза директно, чрез GHS-R1. Съществува правопорционална зависимост между нивото на грелина в кръвта и това на липопротеините с висока плътност (HDL). Нашата цел е да проучим ролята на грелина в патогенезата на жлъчнокаменната болест, придружена от затлъстяване при човешки индивиди и експериментален модел на плъх. Материал и методи: 10 пациента от УМБАЛ „Еврохоспитал“ с клинична диагноза холелитиаза се изследват с ехографски, билиарно-ендоскопски и биохимични методи. Черен дроб на плъхове, с доказан метаболитен синдром и затлъстяване се изследва имунохистохимично за доказване на грелинови рецептори в хепатоцитите. Резултати: При 10 от пациентите с наличие на холестеролови камъни има нарушения в липидния обмен. 7 са с наднормено тегло, а при трима липсва затлъстяване. В черния дроб на затлъстелите плъхове установяваме наличие на рецептори за грелин. Заключение Чрез своите рецептори в хепатоцитите грелинът директно се намесва в техният метаболизъм, Като хормон на глада има ключова роля в контрола на телесното тегло, а образуването на камъни в жлъчния мехур е свързано със затлъстяването. Формирането на камъни в жлъчния мехур е многофакторен процес. Засегнати са различни аспекти на липидната обмяна: синтез на холестерол, фосфолипиди, жлъчни соли, както и мукоидната секреция от стената на жлъчния мехур и мотириката на билиарните пътища. В тези сложни механизми грелинът също има своя роля, която трябва да бъде прецизирана.

**Въведение** Затлъстяването е здравословен проблем, който кореспондира с редица заболявания, включително холелитиазата. Тя е една от най-честите болести на храносмилателната система - среща се при 15% от възрастните. Патогенезана на жлъчнокаменната болест е тясно свързана с липидния и пигментния метаболизъм в хепатоцитите. Жлъчните камъни се състоят от смес на холестерол, калциев билирубинат, белтъци и муцин (слуз). Класифицират се като предимно холестеролови (най-чести - 90-95%) и предимно пигментни (при хемолитични анемии - 5-10%). Холестероловите камъни са 10% от случаите на холелитиаза, 15% са билирубинови, а 75% смесени (Коцев, 2011). Грелинът участва в регулацията на липидния метаболизъм на хепатоцитите, стимулирайки чернодробната липогенеза директно, чрез GHS-R1 (Li, 2014). Съществува правопорционална зависимост между нивото на грелина в кръвта и това на липопротеините с висока плътност (HDL) (Purnell, 2012). Нашата цел е да проучим ролята на грелина в патогенезата на жлъчнокаменната болест придружена от затлъстяване при човешки индивиди и експериментален модел на плъх. **Материал и методи** 10 пациента от УМБАЛ „Еврохоспитал“ с клинична диагноза холелитиаза се изследват с ехографски, билиарно-ендоскопски и биохимични методи. Черен дроб на плъхове, с доказан метаболитен синдром, предизвикан чрез високо липидна високо въглехидратна диета (ВЛВВД) и затлъстяване се изследва имунохистохимично по ABC метод чрез rabbit ABC Staining System (Santa Cruz Biotechnology, USA) с първично антитяло за грелинов рецептор goat polyclonal antibody GHSR-1 (sc-10351 - Santa Cruz Biotechnology USA). **Резултати** При 10 пациента чрез ехографско изследване (Фиг. 1.). и ендоскопска ретроградна холангиопанкреатография (ERCP) е установено наличие на холестеролови камъни в жлъчен мехур и/или екстрахепатални жлъчни пътища Серумните нива на общ холестерол са в интервал 6.36 - 14.63 mmol/l (норма < 5,2 mmol/l); триглицериди 2.63 - 4.00 mmol/l (норма < 2,2 mmol/l препоръчително < 1,7 mmol/l). Седем от пациентите са с наднормено тегло, а при трима липсва затлъстяване. При експерименталните животни серумната концентрация

на общия холестерол е сигнификантно по-висока при диетично-манипулираните животни, съпоставени с контролните (2.00 ± 0.09 mmol·l$^{-1}$ с/у 1.67 ± 0.10 mmol·l$^{-1}$, P<0.05). В черния дроб на затлъстелите плъхове установяваме експресия на рецептори за грелин в хепатоцитите около v. centralis на чернодробните делчета (фиг. 2.).




**Фиг. 1.** Ехография на пациент с холелитиаза. Жлъчен мехур с незадебелена гладка стена. Нормални размери. Сгрупирани малки конкременти с акустична следа.



**Фиг. 2.** Черен дроб на плъхов с ВЛВВД. Позитивна ИХХ реакция за грелинов рецептор GHS-R1. Хепатоцити около v. centralis с интензивна реакция за GHS-R1 с цитоплазмена локализация. Увл. х 200, х 400.

**Обсъждане** Затлъстяването е основен проблем за общественото здраве в световен мащаб, тъй като повече от 10% от населението в света е със затлъстяване (Gillq 2012). То може да се определи като излишък от телесна мазнина и е свързано със значителни смущения в метаболитните процеси и ендокринните функции (Álvarez-Castro,2013). Затлъстяването повишава риска от сърдечно-съдови заболяваншя, рак, хиперлипидемия и развитие на чернодробна стеатоза и жлъчнокаменна болест (Hakkak, 2017). Холелитиазата е изключително често срещан при западните популации и е основен източник на заболеваемост в САЩ (Hall, 2002). Връзка между затлъстяването и холестеролните камъни в жлъчните пътища е добре позната. Жлъчният сок при хора със затлъстяване е по-литогенен, отколкото при хора, които не страдат от затлъстяване, т.е. жлъчката на затлъстелите лица има високо съотношение на холестерол към солубилизиращите липиди (жлъчни киселини и фосфолипиди). Това високо съотношение предразполага към кристализация на холестерола и образуване на жлъчен конкремент. Основната причина за литогенна жлъчка при хора със затлъстяване е повишеното ниво на общия синтез на холестерол в тялото (Méndez-Sánchez, 2011). Различните метаблитни ефекти на грелина го поставят в ролята на потенциален рисков фактор при метаболитния синдром и свързаните с него заболявания (Ejskjaer, 2010). Грелинът участва в дългосрочното регулиране на

телесното тегло. Грелинът стимулира липогенезата и увеличава съдържанието на триглицериди в черния дроб чрез директно активиране на GHS-R1 в хепатоцитите. Прекомерното отлагане на триглицериди в хепатоцитите произтича от повишена доставка на свободни мастни киселини (FFA) в черния дроб от няколко различни източника: излишна диетична мазнина, по-високо освобождаване на FFA, от адипоцити чрез липолиза, както и повишена de novo чернодробна липогенеза (Ezquerro, 2016). Ин витро, грелинът стимулира диференциацията на преадипоцити (Thompson, 2004), адипогенеза (Giovambattista, 2008), инхибира апоптозата на адипоцитите (Kim, 2004) и подтиска липолизата (Muccioli, 2004; Theander-Carrillo, 2006). Редица изследвания показват наличие на рецептори за грелин в хепатоцитите. При мишките, инхибирането на GHS-R1a причинява намаляване на чернодробната стеатоза както при генетично, така и при диетично затлъстели мишки.

**Заключение** Чрез своите рецептори в хепатоцитите грелинът директно се намесва в техният метаболизъм. Като хормон на глада има ключова роля в контрола на телесното тегло, а образуването на камъни в жлъчния мехур е свързано със затлъстяването. Формирането на камъни в жлъчния мехур е многофакторен процес. Засегнати са различни аспекти на липидната обмяна: синтез на холестерол, фосфолипиди, жлъчни соли, както и мукоидната секреция от стената на жлъчния мехур и моториката на билиарните пътища. В тези сложни механизми грелинът също има своя роля, която трябва да бъде прецизирана. Изясняването на връзките между грелина, апетита и затлъстяването може да бъде от жизненоважно значение за борбата срещу метаболитния синдром и свързаните с него заболявания.

**Библиография**


1. Искрен Коцев. Жлъчнокаменна болест (холелитиаза) съвременен поглед. MedInfo, 2011, 11; https://www.medinfo.bg/spisanie/2011/11/statii/jlychnokamenna-bolest-holelitiaza-br-syvremenen-pogled-1207
2. Álvarez-Castro P, Pena L, Cordido F. Ghrelin in obesity, physiological and pharmacological considerations. Mini Rev Med Chem. 2013;13:541-52.
3. Ejskjaer N, Dimcevski G, Wo J, Hellstrom PM, Gormsen LC, Sarosiek I, et al. Safety and efficacy of ghrelin agonist TZP-101 in relieving symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study. Neurogastroenterol Motil.2010;22:1069-e281.
4. Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Moncada R, Valentí V, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G, Rodríguez A. Acylated and desacyl ghrelin are associated with hepatic lipogenesis, β-oxidation and autophagy: role in NAFLD amelioration after sleeve gastrectomy in obese rats. Scientific Reports 2016;6.
5. Gill RS, Switzer N, Driedger M, Shi X, Vizhul A, Sharma AM, Birch DW, Karmali S. Laparoscopic sleeve gastrectomy with staple line buttress reinforcement in 116 consecutive morbidly obese patients. Obes Surg. 2012;22:560–4.
6. Giovambattista A, Gaillard RC, Spinedi E. Ghrelin gene-related peptides modulate rat white adiposity. Vitam Horm. 2008;77:171-205.
7. Hall MJ, Owings MF. 2000 National Hospital Discharge Survey. Adv Data. 2002:1–18.
8. Hakkak, R., A. Bell, S. Korourian.Dehydroepiandrosterone (DHEA) Feeding Protects Liver Steatosis in Obese Breast Cancer Rat Model. Sci Pharm., 2017;85:13.
9. Kim MS, Yoon CY, Jang PG, Park YJ, Shin CS, Park HS, Ryu JW, Pak YK, Park JY, Lee KU, Kim SY, Lee HK, Kim YB, Park KS. The mitogenic and antiapoptotic actions of ghrelin in 3T3-L1 adipocytes. Mol Endocrinol. 2004;18:2291-301.

10. Li Z, Xu G, Qin Y, Zhang C, Tang H, Yin Y, Xiang X, Li Y, Zhao J, Mulholland M, Zhang W. Ghrelin promotes hepatic lipogenesis by activation of mTOR-PPARγ signaling pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(36):13163–13168.
11. Méndez-Sánchez N, González V, Aguayo P, Sánchez JM, Tanimoto MA, Elizondo J, Uribe M. Fish oil (n-3) polyunsaturated fatty acids beneficially affect biliary cholesterol nucleation time in obese women losing weight. J Nutr. 2001;131:2300–2303.
12. Muccioli G, Pons N, Ghè C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. Eur J Pharmacol. 2004;498:27-35.
13. Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE. Ghrelin Levels Correlate with Insulin Levels, Insulin Resistance, and High-Density Lipoprotein Cholesterol, But Not with Gender, Menopausal Status, or Cortisol Levels in Humans. J Clin. Endocr. & Met. 2003;88(12):5747–52.
14. Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P, Nogueiras R, Perez-Tilve D, Pfluger P, Castaneda TR, Muzzin P, Schürmann A, Szanto I, Tschöp MH, Rohner-Jeanrenaud F. Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. J Clin Invest. 2006;116:1983-93.
15. Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, Wells T. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. Endocrinology. 2004;145:234-42.

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

# МНЕНИЕТО НА ЗДРАВНИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ ЗА ТЕЛЕМЕДИЦИНАТА В БЪЛГАРИЯ

**Кристина Килова[1], Станка Узунова[2]**
**1. Катедра Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение, Медицински университет – Пловдив**
**2. Медицински университет – Пловдив - студент**

# THE OPINION OF HEALTH PROFESSIONALS ABOUT TELEMEDICINE IN BULGARIA

**Kristina Kilova[1], Stanka Uzunova[2]**
**1. Department of Medical Informatics, Biostatistics and e-Learning, Medical University of Plovdiv**
**2. Medical University of Plovdiv - Student**

**Abstract**
The development of information and communication technologies play an important role in the transformation of healthcare. In times of global emergencies such as COVID-19, telemedicine can provide a high-quality service that increases the access to quality health care.
The main aim of this study is to examine the attitudes among medical professionals to offer distance medical services in Bulgaria.
**Material and methods.** 92 medical professionals were surveyed. Own tools were used – a questionnaire containing questions related to the opinion of health professionals about the possibilities of offering telemedicine services. Statistical processing of the data was performed using the software product SPSS v.17.
**Results.** The majority of the respondents are positive about offering telemedicine services (71.7%). Approximately half of the respondents (45.6%) do not agree to consult a patient they do not know by phone or computer. There was a statistically significant difference in the answers to the question related to the concerns about the use of medical services at a distance ($p<0.05$), as the respondents with higher education are more worried about the misuse of personal information. The analysis of the results shows a dependence on the concerns of medical professionals about the legal regulation.
**Conclusion.** The telemedicine service for consultation on a health problem is well received by health professionals. The application of telemedicine services would also increase the satisfaction among patients – it saves time, there is no need to travel and wait in front of a doctor's office. In the context of the COVID-19 pandemic and physical distancing, the telemedicine solutions would protect patients and healthcare professionals from spreading the infection.
**Keywords:** telemedicine, remote access, health services, health care, healthcare.

## Въведение

Телемедицината притежава голям потенциал за подобряване на клиничното управление и предоставяне на здравни услуги по целия свят чрез подобряване на достъп, качество,

ефикасност и икономическа ефективност. Тя може да помогне на общностите в отдалечени или селски райони с малко здравни услуги и персонал, защото преодолява бариерите за разстояние и време между доставчиците на здравни грижи и пациентите (Benzion & Helveston, 2007). Данните сочат важни социално-икономически ползи за пациентите, семействата и практикуващите в здравната система, включително подобрена комуникация, както и възможности за образование (Craig & Paterson, 2005).

Световната здравна организация приема следното определение за телемедицината:

„Предоставянето на здравни услуги, където разстоянието е критичен фактор, от всички здравни специалисти, използващи информационни и комуникационни технологии за обмен на валидна информация за диагностика, лечение и профилактика на болести и наранявания, изследвания и оценка и за непрекъснатото образование на доставчиците на здравни грижи, всички в интерес на подобряването на здравето на индивидите и техните общности "(WHO, 1998).

Днес пациентите не трябва да насрочват лично посещение при лекар, за да получат лечение. Използването на сигурни видео и аудио връзки прави възможно специалистите да лекуват пациенти, които пребивават на места с ограничен достъп до здравни грижи (Pronovost et al., 2002).

Телемедицината може да се прилага и чрез мобилно приложение, което позволява на медицинските специалисти да лекуват пациентите си дистанционно чрез видео-чат или като софтуерно решение, което дава възможност на доставчиците на първична медицинска помощ например да изпращат снимки до лекар-специалист на друго място за бърза диагноза (Morgan, et al. 2014).

Телездравето и телегрижите са тясно свързани с технологичния напредък, който променя цялостната структура на здравеопазването (Asturias et al. 2016). Пациентите ползват жизненоважни за здравето услуги чрез видеоконферентна връзка, дистанционен мониторинг, електронни консултации и комуникации с безжична връзка, като получават правилната грижа, на точното място, в точното време (Kruse et al., 2017).

В условията на сегашната глобална пандемия, телемедицината се очертава като ефективно и устойчиво решение за предпазни мерки, превенция и лечение, за да се спре разпространението на COVID-19. Ползите са многобройни – както за пациентите, така за медицинските специалисти и общественото здравеопазване като цяло.

Пациентите могат да бъдат прегледани дистанционно вместо да посещават медицинска практика или болница. Създава се възможност за провеждане дистанционно на медицински триаж, като се отделят пациенти с настинка и грипоподобни симптоми от тези, които не се нуждаят от медицинска намеса или могат да я получат в дома си. Чрез това решение потенциално здравите лица са извън болница или лекарски кабинет, разтоварва се здравната система и се намалява риска от предаване на вируса на други пациенти и медицински персонал.

Телемедицината може да помогне за осигуряване на рутинни грижи на пациенти с хронични заболявания, които са изложени на риск. COVID 19 може да бъде много вреден и дори фатален за възрастни пациенти с общи заболявания, в същото време чрез видео консултация те могат да получат лекарска помощ като избегнат експозицията на вируса.

Медицинските специалисти са изложени на повишен риск от заразяване с COVID-19 поради непрекъснатия им контакт с голям брой пациенти. След като бъдат тествани и потвърдени, те ще бъдат поставени под карантина и ще станат недостъпни за системата на здравеопазването точно когато тя се нуждае най-много от тях. Въпреки това, чрез наличието на технологии за телездраве, по време на карантина тези специалисти имат възможност да продължат да виждат пациенти чрез отдалечен достъп.

Основна **цел** на настоящето проучване е изследване на нагласите сред медицинските специалисти за прилагане на медицински услуги от разстояние в България.

**Материал и методи**

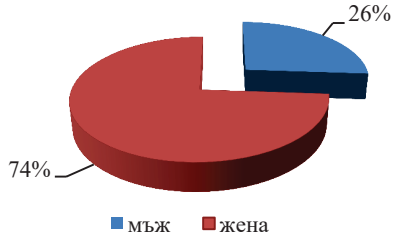
Анкетирани са 92 здравни работници, от които 68 жени (73.9%) и 24 мъже (26.1%). Средната възраст на изследваната извадка е 49.57±1.87 г. Анкетното проучване е проведено през месеците септември и октомври 2019 г. Използван е собствен инструментариум – анкетна карта, съдържаща въпроси свързани с мнението на здравните специалисти относно възможностите от предлагането на телемедицински услуги.

Статистическата обработка на данните е извършена с помощта на софтуерен продукт SPSS v.17. Използвани са описателна статистика, t-тест на Student и $\chi^2$-тест. За ниво на значимост на нулевата хипотеза бе прието $p<0.05$ при 95% интервал на доверителност.

За графичното представяне на резултатите е използван MS Excel 2010.

**Резултати и обсъждане**

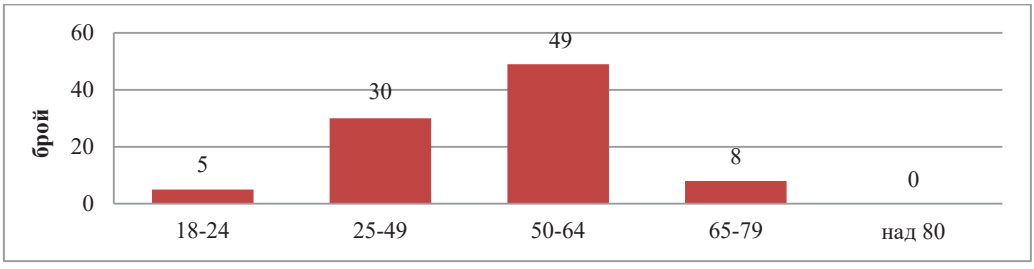
За проучване на обществените нагласи сред медицинските работници относно предлагането на телемедицински услуги и внедряването им в България, са анкетирани общо 92 души, доброволно, анонимно и без предварителен подбор. В нашето проучване взеха участие 68 жени (73.9%) и 24 мъже (26.1%) или 3 пъти повече жени са анкетирани сред здравните работници. Трябва да се има предвид, че според данни на НСИ в икономическа дейност „Хуманно здравеопазване и социална работа“ около 35% от жените са с професия „Медицински сестри и акушерки“, докато около 34% от мъжете са с професия „Лекар“. Разпределението по пол на анкетираните медицински специалисти е представено на фигура 1.




**Фиг. 1.** Разпределение на анкетираните по пол

В анкетите възрастта е вписвана с цифри от респондента, като за целите на изследването и според стандартите на НСИ, са оформени възрастови групи (НСИ, 2018). Не е включена възрастта под 18 год., тъй като са анкетирани само пълнолетни лица, завършили медицинско образование.

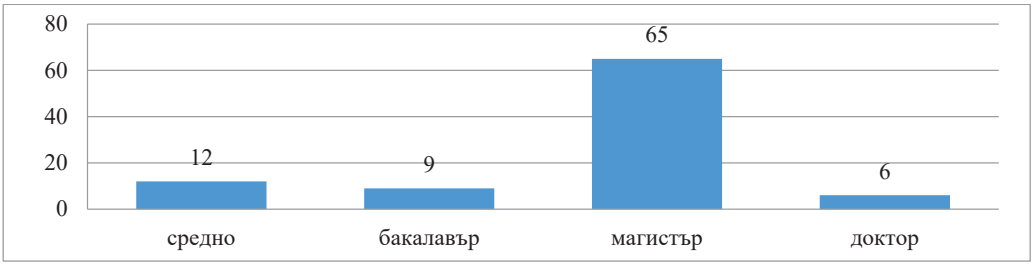
Следва да се обърне внимание на факта, че болшинството анкетирани са в активна работоспособна възраст, като 85.9% от тях са от 25 до 64 години. В нашето проучване няма представители над 80 години. Разпределението по възраст е представено на фигура 2.




**Фиг. 2.** Разпределение на анкетираните по възраст

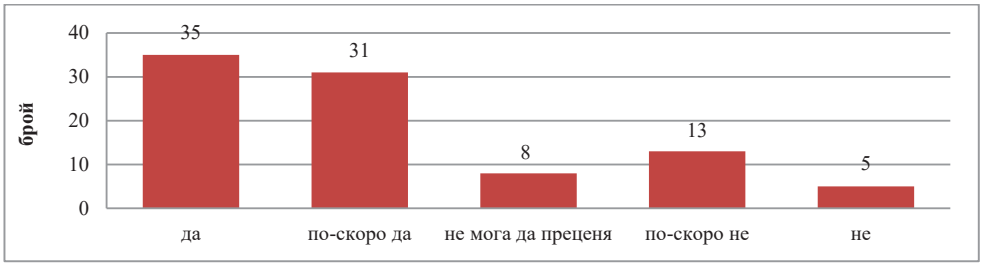
Средната възраст на анкетираните е 49.57±1,873, като минималната е 21 г., а максималната 76 г.

Според образованието на анкетираните здравни работници, 12 (13,9%) от тях са специалисти по здравни грижи; с бакалавърска образователна степен са 6 (9,8%), магистри 69 (70,7%) и с докторска научна степен са 6 (6,5%). Данните за образователната степен са представени на фигура 3.




**Фиг. 3.** Разпределение на анкетираните според образователна степен

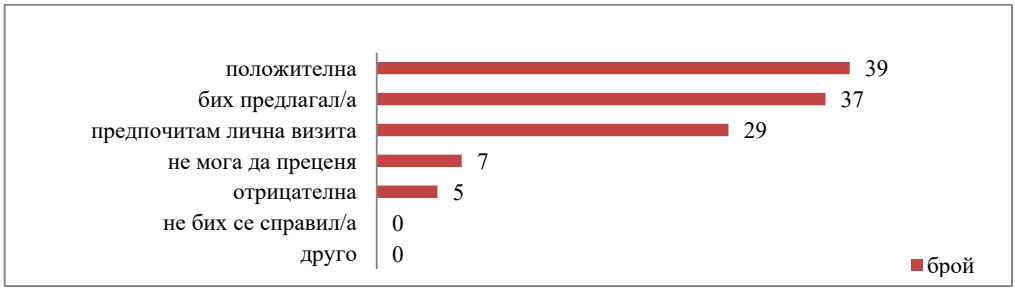
Участващите в проучването медицински специалисти са не само активно работещи, но и високо образовани. Това са хора с богат житейски и професионален опит, които биха ползвали и предлагали услугата – тяхното мнение е много важно за нашата разработка.
На респондентите е зададен въпроса: *Бихте ли предлагали медицински услуги от разстояние*
Данните показват положителна нагласа: общо 71.7% от всички анкетирани здравни работници са отговорили положително. Значително по-малко са отговорили „не мога да преценя“ – 8.7%. Общо 19.5% са настроени негативно към услугите с отдалечен достъп в началото на анкетата. Отговорите са представени на фигура 4.




**Фиг. 4.** Разпределение на отговорите на анкетирани здравни работници на въпроса: *Бихте ли предлагали медицински услуги от разстояние?*

Следващият въпрос от нашата анкета е относно консултация във връзка с възникнал здравен проблем.
*Бихте ли предлагали медицински услуги от разстояние за консултация относно настъпил здравен проблем?*
Положителен отговор са посочили 82.6% от анкетираните. Ако сравним с въпроса за общите нагласи за използване на медицински услуги от разстояние, ще установим, че позитивния отговор се е увеличил с 10,9%. В същото време не малък процент са настроени негативно – 15.2%, или с 4.3% по-малко сравнено с общия въпрос за ползване на медицински услуги от разстояние.
Това разпределение на отговорите показва, че здравните работници, мислейки за услуги с отдалечен достъп са по-склонни да ги предлагат само за консултация, отколкото като цяло. Не се установи статистически значима разлика на отговорите на респондентите ($p>0.05$).

Следващите въпроси се отнасят до личния контакт между пациент и медицински специалист при използване на дигитално устройство. Въпрос: *Съгласни ли сте да консултирате пациент, когото не познавате, като използвате телефон или компютър, вместо да го виждате лично*
При анкетираните здравни работници положителен отговор са дали общо 41.3% от анкетираните, в сравнение с 82.6% отговорили позитивно на въпроса дали биха предлагали услуги за консултация по принцип, зададен в началото на анкетата. От друга страна, общо 45.6% са настроени негативно относно консултация на пациент, когото не познават или виждат за първи път.
Другият въпрос, касаещ личният контакт е зададен на ползващите здравни услуги: *Съгласни ли сте да консултирате пациент, когото познавате, като използвате телефон или компютър, вместо да го виждате лично*
Данните, получени на този въпрос от анкетираната група здравни работници са следните: позитивно са отговорили 80.5% от анкетираните, а негативно настроените са общо 17.3%. Анализа на този отговор показва, че за медицинските специалисти познаването на пациента не е от първостепенна важност при взимане на решение за предлагане на телемедицински услуги. Установи се статистически значима разлика по възраст в отговорите на този въпрос, като при по-младите респонденти има повече категорично положителни отговори ($p<0.05$).
Последният въпрос от анкетата е разгледан към тази група въпроси, тъй като касае общата нагласа относно ползването на медицински услуги с отдалечен достъп след като е попълнен въпросника и е насочено вниманието на респондентите по въпроси, касаещи предлагане на услуги с отдалечен достъп.
*Каква е общата Ви нагласа относно предлагането на медицински услуги чрез дигитално устройство – за информация и/или консултация от разстояние /възможен е повече от един отговор.* На този въпрос е възможен повече от един отговор. Преобладаващият брой здравни специалисти са настроени позитивно към услугата, като голям брой от тях посочват директно, че биха предлагали такава услуга (n=37; 40.2%). Висок дял отговори има и предпочитанието за лична визита –31.5%. Данните са представени на фигура 5.




**Фиг. 5.** Общи нагласи за предлагане на медицински услуги от разстояние сред респондентите

Повече от половината (54,4%) от здравните работници считат, че телемедицинските услуги не би следвало да имат по-ниска цена, сравнено със стандартен медицински преглед.
Установи се статистически значима разлика в отговорите на въпроса за опасенията при ползване на медицински услуги от разстояние ($\chi^2=25.771$; $p<0.05$), като респондентите с по-висока образователна степен са по-притеснени относно злоупотреба с лична информация. Анализът на резултатите показва зависимост при опасенията на медицинските специалисти относно правното регламентиране, а така също и опасностите, които крие услугата.

**Заключение**
Телемедицинската услуга за консултация по възникнал здравен проблем се приема добре от анкетираните. Медицинските специалисти предпочитат да познават пациента в случай, че

провеждат такъв тип консултация. Водещи опасения при ползването на този вид услуги са правното регламентиране, морално етичните дилеми и опасностите, които крие услугата.
Чрез практическото приложение на телемедицината може да се подобри достъпа на пациентите до медицинска помощ, особено на тези с хронични заболявания и живеещите в малки и отдалечени населени места. Предлагащите здравни услуги в България са положително настроени относно прилагането на телемедицината, телездравето и телегрижите в здравеопазването.
В условията на пандемия е трудно пациентите да търсят медицинска помощ, особено попадащите в рисковите за усложнения от COVID-19 групи. Телемедицината е от съществено значение, за да се гарантира, че пациентите имат достъп до медицински грижи.

**Благодарности**
Тази статия е финансирана по ННП „Електронно здравеопазване в България“ (е-здраве), по споразумение с МОН Д-01-200/16.11.2018 г.

**Литература**
НСИ, Жените и мъжете в Република България, 2018 г., https://www.nsi.bg/sites/default/files/files/publications/WM2018.pdf, посетен на 23.12.2019
Asturias, E.J. Heinrichs, G. Domek, G. et al. (2016). The Center for Human Development in Guatemala: an innovative model for global population health. Adv Pediatr; 63:357–87
Benzion I, Helveston EM. (2007). Use of telemedicine to assist ophthalmologists in developing countries for the diagnosis and management of four categories of ophthalmic pathology. Clinical Ophthalmology, 1(4):489–495.
Craig J, Patterson V. Introduction to the practice of telemedicine. Journal of Telemedicine and Telecare, 2005, 11(1):3–9.
Gustke, S. (2008), Patient satisfaction with telemedicine visits, Telemedicine Journal, 6; 5-13Helal, S. Mann, W. El-Zabadani, H. King, J. Kaddoura, Y. Jansen, E. (2005). The Gator Tech Smart House: a programmable pervasive space. Computer. 38:50–60
Kruse, CS. Krowski, N. Rodriguez, B. et al. (2017). Telehealth and patient satisfaction: a systematic review and narrative analysis. BMJ Open; 7:e016242. doi:10.1136/bmjopen-2017-016242
Morgan, DG et al. (2014) The Telehealth Satisfaction Scale (TeSS): Reliability, validity, and satisfaction with telehealth in a rural memory clinic population, Telemed J E Health. 20(11):
Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, Robinson KA, Dremsizov TT, Young TL. (2002) Physician staing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: a systematic review. JAMA. 288(17):2151-–2162
RANZCP Telehealth Survey Results. (2013, January). Telepsychiatry. The Royal Australian & New Zealand College of Psychiatrics, https://www.ranzcp.org/files/resources/practice-resources/telehealth-survey-results-v11-(2).aspxq
WHO. (1998) A health telematics policy in support of WHO’s Health-For-All strategy for global health development: report of the WHO group consultation on health telematics, 11–16 December, Geneva, 1997. Geneva, World Health Organization.

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

# ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ В УСЛОВИЯТА НА ПАНДЕМИЯ ПРЕЗ ПОГЛЕДА НА СТУДЕНТИТЕ ОТ МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ

**Кристина Килова**
**Катедра Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение, Медицински университет – Пловдив**

# DISTANCE LEARNING IN THE CONDITIONS OF A PANDEMIC THROUGH THE VIEW OF THE STUDENTS FROM MEDICAL UNIVERSITY – PLOVDIV

**Kristina Kilova**
**Department of Medical Informatics, Biostatistics and e-Learning, Medical University of Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract**
The **aim** of the present study is to examine the student's opinion about distance learning during the COVID-19 pandemic. **Material and methods.** An anonymous online survey was conducted among students from the Medical University - Plovdiv. It involved a total of 406 students from English and Bulgarian programs. **Results.** The positive factors from the introduction of distance learning are that it provides more free time and according to the two studied groups – taught in Bulgarian (54.2%) and taught in English (46.9%), it gives a good opportunity for self-development and new knowledge. Most often students communicate with teachers through the Microsoft Teams platform or via email. Among both study groups the most commonly used distance learning device is a laptop. In second place among those trained in Bulgarian is the smartphone (18.6%), and among those trained in English is the tablet (14.2%). **Conclusion.** The opinion of the students is crucial for the management of each university. Their assessment of the effectiveness and quality of distance learning in the context of the COVID-19 pandemic should encourage the communication with their teachers. The distance learning in medical universities cannot completely replace the traditional one, but it can upgrade it.
**Keywords**: дистанционно обучение, студенти, COVID-19.

**Въведение**
На 30 януари 2020 г. Световната здравна организация (СЗО) определи заболеваемостта от коронавирусна инфекция (COVID-19) като глобална неотложна ситуация за здравето, а на 11 март генералният й директор я характеризира като пандемия. Цели държави попаднаха под карантина, а милиони хора останаха в капан по домовете си. В тези условия на 13 март в България се обяви извънредно положение. В резултат на това училища и университети затвориха врати, а обучението се наложи да премине в електронна дистанционна среда.
Навлизането на информационно-комуникационните технологии в обучението на бъдещите медицински кадри зададе нова рамка с комплекс от възможности за контролиране и управление на качеството на обучителните процеси и за автоматизация на тези процеси. Безусловно и

безалтернативно, тези технологии предоставят осигуряването на гъвкаво, съвременно и качествено обучение (Пеева, 2013). Заедно с търсенето на нови подходи в преподаването и ученето, те могат да доведат до изграждане на нов модел на медицинско образование, който да отговори подобаващо на съвременната динамична реалност.

Интерактивната образователна среда допълва традиционното обучение, като осигурява условия да се реализира ефективна групова динамика между субектите в учебния процес, ръководена и направлявана от преподавателя (Каснакова, 2018). Необходимо е преподавателят да стимулира, изяснява, коригира и надгражда работата на студентите (Petkova et al., 2020). Успешно прилаганите методи - дискусия и работа в малка група дава възможност на обучаваните да изграждат умения за работа в екип, за изслушване на събеседника, а също и за формиране на лидерски умения у тези студенти, които се излъчват като говорители на малката група и изказват мнението и становището на цялата група (Драгушева, 2015; Бакова и кол., 2017). За да се повиши интереса и мотивацията на студентите е необходимо в дистанционното обучение да се прилагат казуси и учебни задачи. Това ще спомогне и за формиране на професионално-клинично мислене (Драгушева и кол., 2015;Драгушева и кол., 2017). Един от съвременните методи за обучение в медицинското образование е работа в групи. Тя е подходяща за дистанционната форма на обучение, която се наложи в медицинските университети заради пандемията от COVID-19. При груповата работа ролята на преподавателя е специфична: той моделира съвместна дейност, улеснява студентите в постигане на поставените цели и решаване на специфични практически задачи [Torniyova et al., 2015]. Качественото обучение се определя с възможностите, които предоставя на студентите да се развиват съгласно собствените си желания и потребности, да формират ключови компетенции, които са универсални по своя характер и приложимост, като нивото им е обвързано с нивото на придобитите знания и умения [Kasnakova, 2016]. Качеството на образователната среда благоприятства мотивацията за обучение и активира участието на студентите в учебния процес и тяхната удовлетвореност [Torniyova et al., 2015; Бакова, 2018].

Дистанционното електронно обучение, което се въведе заради пандемията от COVID-19, предостави възможност за самостоятелна работа на студентите, която може да се разглежда като възможност те да попълнят своите знания, да бъдат самостоятелни и като начин за проверка и затвърждаване на овладените знания и усвоените практически умения и навици (Dragusheva et al., 2018). Дистанционното обучение засегна практическите упражнения на студентите. Практиките и стажовете бяха прекъснати и също минаха във виртуална среда. За медицинското образование практическото обучение е най-съществената интегративна част от цялостната подготовка със значителен принос за формиране на професионалната визия на студентите. Търсенето и прилагането на ефективни подходи за оптимизиране на обучението и адаптирането към изискванията на професионалната среда е една от основните приоритетни задачи на медицинското образование (Kasnakova, 2019). Практическите упражнения по специалните дисциплини, като неразделна част от подготовката на студентите в медицинските университети им дава възможност да приложат на практика придобитите знания и умения. Преддипломният стаж формира у студентите комуникативни умения и възможности за работа в екип (Mihaylova et al., 2014). Оценяването и контрола на знанията са неразделна част от образователния процес (Papanov et al., 2018). В създалата се реалност, изпитите минаха във виртуална среда.

Проучване мнението на студентите за необходимостта и ползите от електронното обучение показват, че студентите одобряват електронната форма на обучение и комуникация. Според студентите участвали в проучването, онлайн курсът в платформата Moodle улеснява усвояването на знанията, а връзките, насочени към отделните звена, увеличават възможностите за пълно обогатяване, улеснява придобиването на знания, а връзките към основните теми увеличават възможностите за цялостно обогатяване (Mihaylova et al., 2018).

**Материал и метод**

Проведено е анонимно и доброволно онлайн анкетно проучване сред студентите от Медицински университет – Пловдив от специалностите медицина, дентална медицина и

фармация от всички курсове в периода от 23.05.2020 г. до 30.05.2020 г. В изследването се включиха 406 студента. Средната възраст на респондентите е 22.16±1.824.

Статистическата обработка на данните е извършена с помощта на софтуерен продукт SPSS v.17. Използвани са описателна статистика, t-тест на Student и $\chi^2$-тест. За ниво на значимост на нулевата хипотеза бе прието $p<0.05$ при 95% интервал на доверителност. За графично представяне на резултатите е използван MS Excel 2016.

**Резултати**

Анкетното проучване установи под 10% активност на обучаващите се. По-активни бяха обучаващите се на английски език (70.9%). Преобладават респондентите от женски пол (64.3%). Най-многобройни са анкетираните от специалност медицина (n=294;72.4%), последвани от специалност дентална медицина (n=58; 14.3%) и фармация (n=54; 13.3%). Най-активни са от 1-ви курс (n=123; 32.7%), последвани от 4-ти (n=117; 31.1%) и от 3-ти (n=53; 14.1%) курс.

Най-много са респондентите от България (n=134; 32.9%) и Великобритания (n=130; 31.9%), последвани от студентите от Гърция (n=54; 13.3%).

Положителните фактори от въвеждане на дистанционното обучение са, че то осигурява повече свободно време (обучение на български език – 54.2% и обучение на английски език – 46.9%), дава добра възможност за саморазвитие (n=171), предоставя възможност за попълване на знанията им (n=117) и осигурява индивидуален подход към всеки студент в процеса на обучение (n=104). По-негативно настроени към дистанционната форма на обучение са обучаваните на английски език ($p<0.05$) (таблица 1).

**Таблица 1.** Разпределение на отговорите на въпроса: *Според Вас какви са положителните фактори от въвеждане на дистанционно обучение?*[*]

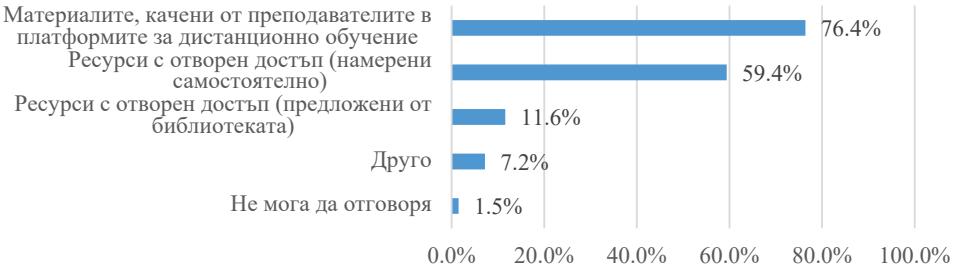
| | Обучение на български език | Обучение на английски език | Общо |
|---|---|---|---|
| Възможност за индивидуален подход към всеки студент | 11% | 31,6% | 25,6% |
| Дистанционното обучение предоставя възможност за попълване на знанията | 22% | 31,6% | 28,8% |
| Осигурява повече свободно време | 54,2% | 46,9% | 49,0% |
| Дистанционното обучение е добра възможност за саморазвитие | 34,7% | 45,1% | 42,1% |
| Не мога да отговоря | 13,6% | 10,4% | 11,3% |
| Друго | 6,5% | 3,70% | 4,5% |

[*]Въпросът е с възможност повече от един отговор

Общуването на студентите с преподавателите е предимно чрез платформата Microsoft Teams (n=365; 89.9%) или чрез преподавателски имейл (n=136; 33.5%). Споделят също, че са имали стабилна връзка с платформата.

Най-често използваното устройство за дистанционно обучения е лаптоп (63.3%). Установи се статистически значима разлика в предпочитанията на устройство за обучение сред обучаващите се на български и английски език ($\chi^2$=46.228; $p<0.05$). Обучаващите се на български език предпочитат смартфон, а сред тези на английски - таблет.

Респонденти разчитат основно на материалите, качени от преподавателите за своята подготовка (n=310; 76.6%) както и самостоятелно да търсят чрез ресурси с отворен достъп (n=310; 59.4%). Едва 11.6% използват материали от библиотеката. Обучаваните на английски споделят, че липсват учебници и учебни помагала на английски за тяхната подготовка (фиг. 1).




**Фиг. 1.** Разпределение на отговорите на въпроса: *Откъде най-често намирате материали за подготовката Ви?*

Според студентите ефективността на формата за дистанционно обучение въведена във Медицински университет Пловдив е много добра. Средна оценка за ефективност, която обучаваните дават е 6.54±2.234 (скалата е от 1 до 10). Обучаваните на английски език ($\chi^2$=38.587; p<0.05) и от специалност „Медицина“ ($\chi^2$=62.339; p<0.001) са по-критично настроени към дистанционната форма на обучение.

**Заключение**

Мнението на студентите е много важно за ръководството на всеки университет. Тяхната оценка за ефективността и качеството на дистанционната форма на обучение в условията на пандемията от COVID-19 трябва да насърчи комуникацията им с преподавателите. Дистанционното обучение в медицинските, университети не може да замени изцяло традиционното, но може да го надгради. Оценката и управлението на качеството на дистанционното обучението във висшите училища се оказва фокус на сложни педагогически и административно-управленски процеси, чието успешно провеждане отговаря на фундаментални интереси на обществото и държавата.

**Литература**

Бакова Д, Драгушева С, Торньова Б, Мавров М. Иновативные подходы в обучении студентов специальности „Управление здравоохранения” при Медицинском университете” – Пловдив. Ярославский филиал образовательного учреждения профсоюзов высшего образования „Академия труда и социальных отношений“, Россия, 2017: 343-348.

Бакова Д, Семерджиева М, Драгушева С, Петлешкова П. Мотивация студентов для непрерывного обучения по специальности „Управление здравоохранением“. Indywidualistyczny i wspólnotowy obraz kształcenia dorosłych w świecie Teraźniejszość i perspektywy Monografia wieloautorska pod redakcja naukowa Leszek Ploch Małgorzata Myszka Aneta Niewęgłowska Małgorzata Wiśniewska, Siedlce, Polska; 2018: 12-18.

Драгушева С. Нетрадиционни методи в обучението на студентите – медицински сестри. Управление и образование 2015; 11(5):221-225 ISSN 13126121

Драгушева С, Петлешкова П, Бакова Д. Повишаване качеството на практическото обучение на медицинските сестри - съвременни приоритети. Научни трудове на Съюза на учените в България – Пловдив; Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина. 2017; XXI:59-62.

Драгушева С, Петлешкова П, Паскалева Т. Факторы влияющие на профессиональное формирование медицинских сестёр-стажёров /исследване експертов/. Monografia wieloautorska, “Wspòłczesne konteksty edukacji dorosłych“; 2019:79-89.

Каснакова П. Основни моменти при професионалното формиране на рехабилитатори в процеса на обучение в Медицински колеж. Монография. Под научната редакция на проф. Биянка Торньова., изд. „Лакс букс“ Пловдив, 2018:113-114.

Пеева К. Качество на медицинското образование (студентски очаквания и оценки). УИ на Тракийски университет, СД "Контраст", Ст. Загора, 2013.

Dragusheva S, Petlleshkova P, Kasnakova P, Mavrov M. The independent actions of trainee nurses during the pre- graduation traineeship. Trakia Journal of Seiences, 2018: 16(1): 229-234.

Kasnakova P, Hadzhieva B. Analysis of the opinion of medical college students of the quality of the provided educational service. World Journal of Pharmaceutical Research. Volume 5, Issue 10, 2016:10-11.

Kasnakova P. Survey and analysis of the factors influencing the level of job satisfaction of physical rehabilitation students from the organization of their pre-graduation traineeships. Monografia wieloautorska: Współczesne konteksty edukacji dorosłych, (Redakcja naukowa) Jolanta Szada-Borzyszkowska, Marianna Styczyńska, Siedlce, Poland, 2019: 91-92.

Mihaylova A, Koleva P, Hadzhieva B, Koleva N. Aspects in Realisation of Students "Asistant Pharmacist" from College of Medicine Plovdiv. International Scientific Conference “Higher Education Studies: Chalenges and Oppertunities” 2014, online conference paper https://www.researchgate.net/publication/341459614_Aspects_in_Realisation_of_Students_Asistant_Pharmacist"_from_College_of_Medicine_Plovdiv_ASPEKTI_OT_PROFESIONALNATA_REALIZACIA_NA_STUDENTI_POMOSNIK_FARMACEVTI_PRI_MEDICINSKI_KOLEZ_PLOVDIV

Mihaylova A, Uchikov P, Staynova R. Study the opinion of pharmacy students on electronic learning. International Journal Knowledge, 2018; 26(2):565-568.

Papanov S, Mihaylova A, Petkova E, Recording who we lie - myself or the other. International Conference on Humanities, Social Sciences, Business & Education, 2018, SECTION 6. EDUCATION, 59 – 67.

Petkova E, Papanov S, Mihaylova A, Ivanov I. Individual work and the attitude of students. International scientific periodical journal "THE UNITY OF SCIENCE", Vol. Dec 2019/Jan 2020:55-58.

Torniyova. B, Dragusheva S, Petleshkova P. Role of practical training for professionally developing of future nurses. International Journal Knowledge, 2015; 10(1):489-494.

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

# ПРИЛОЖЕНИЕ НА ИНФОРМАЦИОННИТЕ И КОМУНИКАЦИОННИ ТЕХНОЛОГИИ ВЪВ ФАРМАЦЕВТИЧНИТЕ ГРИЖИ (ОБЗОР)

**Кристина Килова[1], Анна Михайлова[2], Герасим Ганчев[3]**
**1. Катедра Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение, Медицински университет – Пловдив**
**2. Медицински колеж, Медицински университет – Пловдив**
**3. Студент, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив**

# APPLICATION OF INFORMATION AND COMMUNICATION TECHNOLOGIES IN PHARMACEUTICAL CARE (OVERVIEW)

**Kristina Kilova[1], Anna Mihaylova[2], Gerasim Ganchev[3]**
**1. Department of Medical Informatics, Biostatistics and e-Learning, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv, Bulgaria**
**2. Medical College, Medical University of Plovdiv, Bulgaria**
**3. Student, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract**
According to the eHealth concept, by 2022 the development of information and communication technologies must become an objective reality, which is expected to provide comprehensive and reliable medical information and at the same time significantly improve the quality of medical care and the provision of pharmaceutical care for the population. The digital transformation of healthcare and society gives opportunities to improve pharmaceutical activities towards innovative forms of development, which will increase the access to high-quality professional care for all those in need.
This article shows some modern aspects in the application of information and communication technologies in the development of pharmaceutical care.
The implementation and effective management of innovative information and communication technologies in the activity of pharmacists will provide significant benefits both for achieving goals for improving the quality of drug supply and for even more efficient use of all types of resources.
**Keywords:** telepharmacy, pharmaceutical care, information and communication technologies, pharmacists.

## Въведение

Електронни медицински записи, телемедицински консултации, записване на час за консултация със специалист чрез интернет платформа и др. са услуги, които са част от ежедневието на хората в икономически развитите държави. Към най-обсъжданите тенденции на нашето съвремие са въвеждането на телемедицината, облак-технологиите и

уеб услугите, дистанционни взаимодействия между специалисти и пациенти, мобилно здравеопазване и т.н.

Световната пандемия COVID-19 наложи преориентация на концепцията за осигуряване на здравни грижи към широкомащабно внедряване на информационните технологии за подобряване качество на медицинските и фармацевтичните услуги за населението. В тази ситуация експертите на Световната здравна организация (СЗО) считат за съществено условие необходимостта от актуална фармацевтична информация и бързо (оперативно) осигуряване на процедури за безопасна и рационална употреба на лекарства в медицинската практика. Една от възможностите за решаване на този проблем е дистанционното разпространение на информацията сред медицински специалисти и крайни потребители на лекарства.

С развитието на информационните технологии и въвеждането на бази данни за електронно архивиране медицинските и фармацевтичните организации имат възможността дистанционно да сравняват новите назначения с ретроспективни данни, да вземат предвид спазването на предписанията от страна на пациента, поносимостта към лекарствата през минал период и т.н.

Интензивното развитие на информационните технологии и личните комуникации създава нови предизвикателства пред системата на здравеопазването. Значими научни изследвания доказват ефективното използване на телекомуникационни канали за подобряване на организацията и предоставяне на по-качествена фармацевтична грижа за пациентите.

В настоящата статия са разгледани някои съвременни аспекти в приложението на информационните и комуникационни технологии в развитието на фармацевтичните грижи.

**Фармацевтични грижи**

В съвременната аптечна практика комуникацията с пациентите е от особено важно значение. Естеството на работата в аптеката включва не само приготвянето и отпускането на лекарствата, но и взаимодействие с пациентите и други здравни специалисти с цел оказване на фармацевтични грижи. Съгласно Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина аптеката е здравно заведение, в което освен всички основни дейности по съхранение, приготвяне, опаковане, контролиране и отпускане на лекарствени средства по и без лекарско предписание и други продукти, се дават консултации на пациентите като фармацевтична грижа (ЗЛПХМ). Основната концепция, заложена в правилата за добра аптечна практика е концепцията за “фармацевтични грижи” (МЗ, ДВ бр. 3, 10.1.2020). Съществуват различни определения на същността на фармацевтичната грижа, но най-точна за нас остава първоначалната концепция, дефинирана от Микаел и колектив през 1975 г.: „грижата, от която се нуждае и която получава даден пациент, и която му осигурява безопасна и рационална лекарствена употреба” (Петкова и Димитрова, 2002).

Философията на фармацевтичните грижи определя фармацевтите като пряко отговорни за пациентите, които обслужват. Целта на консултирането на пациентите е да се подобрят качеството им на живот и качеството на фармацевтичната грижата. Наличието на лекарствени недостатъци като нежелани лекарствени реакции, лекарствени взаимодействия, грешки при употребата на лекарствата и др., както и на нонкъмплайънс с терапевтичния режим показват необходимостта от намесата на фармацевтите като експерти по лекарствата (Димитрова и Петкова, 2005). Фармацевтичните грижи предполагат приемането от страна на фармацевтите на споделената отговорност, заедно с другите професионалисти в сферата на здравеопазването и пациентите за изхода от терапията (МЗ, ДВ бр. 3, 10.1.2020).

С развитието на информационните и телекомуникационните технологии някои специалисти отчитат като перспективно дистанционното предоставяне на информация за ефективно управление на фармацевтичните грижи (Clifton et al, 2003; Douglas & Wakefield, 2008; Khan et al, 2008).

**Телефармация**

Телефармацията е приложението на телемедицината в областта на фармацията. Първоначално с понятието „телефармация“ е назоваван процесът за дистанционна (отдалечена) поръчка и отпускане на лекарства, който впоследствие значително разширява своя обем дейности (Margolis & Ypinazar, 2008). Според определението на СЗО и Медицинския институт на САЩ: „...телефармацията е дистанционно предоставяне на всички аспекти на фармацевтична грижа чрез телекомуникационните технологии...“ (Angaran, 1999; Friesner & Scott, 2009; FIP, 2005). Според Baldoni et al. терминът „телефармация“ означава форма на фармацевтична грижа, при която фармацевти и пациенти не са на едно и също място и могат да взаимодействат, използвайки средства за информационни и комуникационни технологии (ИКТ). Телефармацията е приета за предоставяне на фармацевтични услуги на отдалечени райони и за справяне с проблема с недостига на фармацевти (Baldoni et al., 2019). Националната асоциация на борда на фармацевтите (National Association of Boards of Pharmacy) определя телефармацията като предоставяне на фармацевтична помощ чрез използване на информационни и комуникационните технологии на пациенти от разстояние (Casey et al., 2018).

През последните години са публикувани значими научни доказателства, че информационното осигуряване от разстояние в значителна степен подобрява качеството на фармацевтичните грижи, предоставяни в болнични и аптечни структури. The Community Health Association of Spokane провежда мащабно проучване през 2003 г., при което се обосновава възможността за достъп до информация за безопасното приемане на лекарства чрез телекомуникационни канали на представители на рискови социални и икономически групи. Като част от програмата в участващите аптеки са поставени уеб камери, с помощта на които фармацевтите провеждат дистанционни консултации. При оценката на ефективността се установява, че над 70% от участниците са били много доволни от предоставената допълнителна услуга (Clifton et al, 2003).

В проучване на Margolis и Ypinazar се установява висока ефективност на дистанционното консултиране и предписването на лекарства на пациентите в населени места с недостиг на фармацевти. В допълнение прилагането на стандарти подпомага минимизирането на грешките в значителна степен (Margolis & Ypinazar, 2008). В своите разработки H. Hudson предлага подход за проектиране на мрежи, които предоставят възможност за оказване на медицинска и фармацевтична помощ на пациенти в слабо населени райони, което е изключително важно за трудно достъпни, поради липса на инфраструктура или неблагоприятни климатични условия, области (Hudson, 2005). Освен това телефармацията оптимизира в значителна степен дистанционното взаимодействие между различните структури на здравните организации, участващи в процеса на осигуряване и мониторинг на лекарствени продукти (Bynum et al., 2001; Keeys et al., 2002).

В изследване ефективността на телефармацевтичните услуги се установява, че с помощта на дистанционни консултации от фармацевти е възможно да се осигури едновременно разпространението на лекарства и интердисциплинарна комуникация между лекари и фармацевти (Lam & Rose, 2009). Освен това съществува възможност телефармацията да се използва и като инструмент за управление във връзка с минимизиране на разходите за фармацевтични услуги в болничния сектор (Boon, 2007).

Резултатите от разработки в областта потвърждават ефективността от дистанционното обучение за правилното използване на инхалатори за астма в сравнение с писмени инструкции и приложението на телефармацията като аутсорсинг на фармацевтични услуги (Bynum et al, 2001; Hodges, 2008).

В обобщение на представените проучвания установихме, че ефективното използване на информационните и комуникационни технологии води до подобряване организацията и предоставяне на по-качествена фармацевтична грижа за пациентите.

**Мобилни приложения за фармацевтична грижа**

Световната пандемия оказа значително влияние и на фармацевтичтие грижи, което наложи промени в управлението на фармацевтичните грижи за пациентите. Предвид наложената карантина много хора избягват посещенията дори в аптеките поради страх от разпространение на COVID-19. Това наложи предприемането на спешни мерки от страна на фармацевтите на първа линия. Като пример за добра практика е приложението на телефармацията, чието основно проявление е въвеждането на редица мобилни приложения за предоставяне на фармацевтични грижи.

Към януари 2019 населението на Земята е 7,676 милиарда души. Днес в света има 5,11 милиарда уникални мобилни потребители и 4,39 милиарда интернет потребители. Ползващите социални мрежи през 2019 набройват 3,48 милиарда, като общият им брой в световен мащаб нараства с 288 милиона (9%) от м. януари 2018 г. От тях 3,26 милиарда души използват социални медии на мобилни устройства (Digital report, 2019). Всички тези цифри дават представа за огромното значение на мобилните телефони в интернет пространството в наши дни. Мобилното здраве (mHealth) се превърна в нова област на медицината и фармацията, насочена към използването на мобилни технологии за ангажиране на пациентите в грижите им за тяхното здраве (Clauson et al., 2013). Мобилните приложения използвани във фармацията са за:

- комуникацията между фармацевта и пациента за напомняне времето на приема на лекарството и информиране за странични ефекти;
- дистанционно отчитане употребата на лекарства за определени групи (деца, бременни жени, кърмачки, възрастни хора, хора с хронични заболявания);
- правила за прием на разнообразни лекарствени форми;
- идентификация на лекарства и др.

Проучване на K. Margolis et al. показа, че фармацевтите, работещи с пациенти в телемедицинска среда, са в състояние да използват мобилните технологии за въздействие върху резултатите на пациента. С помощта на домашен телемониторинг за кръвно налягане, фармацевтите са в състояние да преценят стойностите на кръвното налягане на пациентите и да вземат подходящи терапевтични решения (Margolis et al., 2013). Това е пример за нови телефармацевтични услуги, които използват мобилни устройства за въздействие върху грижата за пациента и качеството на живот, особено за тези, които живеят в отдалечени селски райони (Aungs, 2014).

Мобилно приложение, използвано широко в Германия е „Meine Apotheke App“ (https://www.meineapothekeapp.de/). Това е универсално мобилно приложение, което осигурява непрекъснато връзка с аптеката – търсене, поръчка, доставка на лекарства. Има различни опции: изпращане на снимки на рецепти, баркод на лекарствени продукти, консултации, информация за различните заболявания, дозировката на лекарства. Пациентите сами могат следят състоянието си, въвеждайки своите стойности на кръвно налягане, кръвна захар и други.

**Електронното здравеопазване в контекста на осигуряването на качествени фармацевтични грижи**

Интензивното развитие на информационните технологии и личните комуникационни средства създава нови предизвикателства пред системата на здравеопазването – неограничен достъп до медицинска информация с нарастващи изисквания към нейното качество, надеждност и сигурност и глобално покритие на обществото със социалните мрежи. Дигитализацията на здравеопазването е основната посока на неговото развитие. Сферата на разпространение на лекарства е неразделна част от системата на здравеопазването и един от основните фактори, гарантиращи нейното стабилно функциониране и достъпност на здравните услуги за населението. Електронното здравеопазване има съществено влияние и върху фармацевтичните продукти.

Поддържането на перманентна комуникационна взаимовръзка „лекар-пациент-фармацевт-доставчик на лекарствени продукти“ е условие и предпоставка за осигуряване на хуманни, качествени и ефективни здравни и фармацевтични грижи и услуги. А това изисква неотложно въвеждане на електронно здравно досие на всеки гражданин/пациент/клиент, чиято неотменна съставна част е и лекарственото досие (Стойчева, 2012).

Една от задачите на държавната политика в областта на разпространението на лекарства е повишаване на осведомеността сред медицинските специалисти относно проблемите, свързани с тяхното осигуряване, безопасен прием, ефективността и качеството на лекарствената терапията. Според правилата за добра фармацевтична практика магистър-фармацевтът се грижи пациентът да бъде добре и правилно информиран. Информираността на пациента за правилната употреба на лекарствените и други продукти е от жизнено значение. Представената на пациента информация трябва да уважава неговата независимост, да води до подобряване на неговото здраве, до положителни резултати от лечението и да подпомага пациента за вземане на информирано решение (МЗ, ДВ бр. 3, 10.1.2020). Липсата на надеждни източници за предоставяне на информация както за лекари и фармацевти, така и за обществеността влияе негативно върху ефективното функциониране на лекарствената система. Изключването на лекарски грешки при назначаването на лекарства създава солидна основа за подобряване на процеса на осигуряване на фармацевтична грижа. Телефармацията имат реален потенциал да допринесе за успешното решение на тези проблеми.

България изостава в процеса на развитие на електронното здравеопазване не само по отношение на информационната здравна система, но и по отношение на другите елементи на електронното здравеопазване, свързани с развитието на телемедицината, дистанционно наблюдение на пациенти и други. България следва да използва възможностите на телемедицината за решаване на предизвикателствата, пред които е изправена здравната ни система. Една от мерките в проекта Национална здравна стратегия (2014 – 2020) е: разработване и прилагане на концепция за развитие на телемедицината в Република България. Необходимо е да се извърши анализ и оценка на възможността за въвеждане на телемедицински услуги в България и да се разработи цялостна концепция за развитие на телемедицината в здравната ни система, както и за телефармация.

Досега у нас са електронизирани някои отделни дейности и услуги и са изградени локални регистри и бази данни, но няма цялостно софтуерно решение и единна информационна система, която да обслужва електронното управление на здравния сектор. Електронизацията на здравеопазването в нашата страна ще допринесе за осигуряването на гражданите и медицинските специалисти със систематизирана и обобщена медицинска информация, която е от значение в процеса на диагностика, определяне на терапевтичен план, изписване на дигитална рецепта, предоставяне на лечение и рехабилитация, както и спасяване и запазване на живот (Гълева и кол., 2018).

**Заключение**

Въвеждането на съвременните информационни и комуникационни технологии в световен мащаб ще създаде значителни предимства за по-ефективно използване на ресурсите и управление на фармацевтичната грижа. Телефармацията позволява да се повиши ефективността на дозирането на лекарства, да се оптимизира дейността на фармацевтите и да се осигури предоставянето на качествена фармацевтична помощ на населението.

**Благодарности**

Проучването за тази статия се извършва с подкрепата на Национална научна програма „Млади учени и постдокторанти“.

**Използвана литература**


1. Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина. https://www.bda.bg/images/stories/documents/regulations/zakoni/ZLPHM.pdf
2. Министерство на здравеопазването, ДВ брой: 3, от 10.1.2020 г. https://dv.parliament.bg/DVWeb/showMaterialDV.jsp;jsessionid=4FABD6516DE61F4DF5A2260D8B0AC1DC?idMat=144371]
3. Петкова В, Димитрова З. Ролята на фармацевтичните грижи за постигане на качествено ново ниво фармацевтично обслужване. Социална медицина, 2002; 3: 14-15.
4. Димитрова З, Петкова В. Фармацевтични грижи. Университетско издателство „Св. Климент Охридски“, София, 2005, стр.15.
5. Clifton GD, Byer H, Heaton K, Haberman DJ, Gill H. Provision of pharmacy services to underserved populations via remote dispensing and two-way videoconferencing. Am J Health Syst Pharm. 2003; 60(24): 2577-2582.
6. Douglas S, Wakefield D. Implementation of a telepharmacy service to provide round-the-clock medication order review by pharmacists Am J Health Syst Pharm. 2010; 67(23): 2052-2057.
7. Khan S, Snyder HW, Rathke AM, Scott DM, Peterson CD. Is there a successful business case for telepharmacy?. Telemed J E Health. 2008; 14(3): 235-244.
8. Margolis SA, Ypinazar VA. Tele-pharmacy in remote medical practice: the Royal Flying Doctor Service Medical Chest Program. Rural Remote Health, 2008; 8(2): 937.
9. Angaran DM. Telemedicine and telepharmacy: current status and future implications. Telemedicine and telepharmacy: current status and future implications. Am J Health Syst Pharm. 1999; 56(14): 1405-1426.
10. Friesner D, Scott DM. Exploring the formation of patient satisfaction in rural community telepharmacies. J Am Pharm Assoc. 2009); 49(4): 509-518.
11. FIP Pharmacy Information Section. Requirements for Drug Information Centres. 2005. http://www.fip.org/files/fip/PI/Requirementsfor DrugInformationCentres.pdf
12. Baldoni S, Amenta F, Ricci G. Telepharmacy services: present status and future perspectives: a review. Medicina, 2019; 55: 327.
13. Casey M, Walter E, Alana K, Walter G. Implementation of Telepharmacy in Rural Hospitals: Potential for Improving Medication Safety. Final Report #8. Upper Midwest Rural Health Research Center. 2008. http://rhrc.umn.edu/wp-content/files_mf/telepharmacy.pdf
14. Hudson HE, Rural telemedicine: lessons from Alaska for developing regions. Telemed J E Health. 2005; 11(4): 460-467.
15. Bynum A, Hopkins D, Thomas A, Copeland N, Irwin C. The effect of telepharmacy counseling on metered-dose inhaler technique among adolescents with asthma in rural Arkansas. Telemed J E Health. 2001); 7(3): 207-217.
16. Keeys CA, Dandurand K, Harris J, et al. Providing nighttime pharmaceutical services through telepharmacy. Am J Health Syst Pharm. 2002; 59(8): 716-721.
17. Lam AY, Rose D. Telepharmacy services in an urban community health clinic system. J Am Pharm Assoc. 2009; 49(5): 652-659.
18. Boon AD. Telepharmacy at a critical access hospital. Am J Health Syst Pharm. 2007; 64(3):242-244.
19. Hodges N. Telepharmacy helps hospitals tackle staffing shortages. Pharmacy purchasing and products, 2008; 5(9): 24- 26.
20. Digital report, 2019. https://wearesocial.com/blog/2019/01/digital-2019-global-internet-use-accelerates.
21. Clauson KA, Elrod S, Fox BI, Hajar Z, Dzenowagis JH. Opportunities for pharmacists in mobile health. Am J Health Syst Pharm. 2013;70(15):1348–1352.
22. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. JAMA. 2013;310(1):46–56.
23. Aungst TD. Integrating mHealth and mobile technology education into the pharmacy curriculum. Am J Pharm Educ. 2014;78(1):19.
24. Стойчева М. Пациентът /клиент и фармацевтичните грижи и услуги в конкурентната пазарна среда на лекарствоснабдяването. Научни трудове на Русенския университет. 2012; 51 (8.3): 155-160.
25. Национална Здравна Стратегия (2014 – 2020). https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2015/06/26/proekt-nacionalna-zdravna-strategiq-2014-2020.pdf
26. Гълева С, Данова Н, Григоров Е. Електронизация на здравеопазването в България. Годишник по Болнична Фармация, 2018, 4(1): 24-32.

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

# СОЦИАЛНИ АСПЕКТИ НА ДИСТАНЦИОННОТО ОБУЧЕНИЕ В ПЕРИОД НА ПАНДЕМИЯ КОВИД-19

**Таня Китова**
**Катедра Анатомия, хистология и ембриология**
**Медицински университет – Пловдив**

# SOCIAL ASPECTS OF DISTANCE LEARNING DURING THE COVID-19 PANDEMIC

**Tanya Kitova**
**Departments of Anatomy, Histology and Embryology,**
**Medical University of Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract**
The aim of the present study is to examine some social aspects of distance learning (DL) during the COVID-19 pandemic.
**Material and method:** An anonymous online survey was conducted among students from Medical University – Plovdiv from all courses and specialties, which was spread with the help of Google forms.
The questionnaire is in Bulgarian and English and it has two panels. The first panel consists of questions related to the specialty, course, gender, age and permanent residence of the respondents. The second panel has 2 questions with more than one answer, 5 - open answers related to the overall satisfaction with distance learning, teaching methods, the quality of assessment of student knowledge, communication with teachers and recommendations.
**Results:** 288 foreign and 118 Bulgarian students completed the questionnaire. Most often the students communicate with their teachers through the Microsoft teams platform (92.4%; 88.9%) or by email (31.4%; 34.4%) in both groups. English-speaking students prefer instant messaging (8.5%; 24.3%), while Bulgarian students rely more on telephone contacts in order to communicate with their teachers (9.3%, 3.5%). Opinions among students are very different when problems arise. Most often they seek solutions directly from the lecturer (57.6%; 47.9%) or the head of the department (9.35; 4.2%). About 11.9% of the Bulgarian students and 34.4% of the foreign students express a pessimistic opinion: there is no point in dealing with problems as they do not solve them. The answers to the open-ended questions prove how demanding are the students to their teachers, to the way the exercises and lectures are presented.
**Conclusion:** Students are the most logical evaluators of the quality of education. Their assessment should encourage their communication with teachers. This can lead to joint participation in the teaching and learning process, which will increase the quality of the learning process.
**Keywords:** distance learning, students, teaching methods, quality of education.

**Въведение**
На 13.03.2020 г. в България се обяви извънредно положение във връзка с пандемията COVID-19. Това наложи много бърза реорганизация на учебния процес във всички университети в България в това число и Медицински университет - Пловдив. На 23.03.2020

в МУ-Пловдив обучението премина изцяло в дистанционен електронен формат. Всички учебни програми за упражнения и лекционни курсове бяха преработени за провеждането в дистанционна електронна среда. В резултат на усложнената епидемиологична обстановка учебните занятия, практическите студентски стажове и последващите редовна и поправителна изпитни сесии, трябваше да бъдат организирани и проведени дистанционно.
Студенти и преподаватели се сблъскаха с различни трудности, свързани с време, начин на преподаване, ефективност на обучение.
Мейс и Де Фрейтас обосновават необходимостта от познаване на специфичния подход към обучението, обусловен от педагогическите парадигми, които се разглеждат като допълващи се елементи на единен цикъл на обучение, а не като алтернативи. Според тях дизайнът на електронното обучение трябва да бъде разгледан от всяка теоретична перспектива, която от своя страна поставя акцента върху различните аспекти на обучението. Те систематизират ключовите характеристики, които са в основата на съвременния педагогически дизайн (Мейс & Де Фрейтас, 2004). Съществен приоритет в предложените от Министерството на образованието, младежта и науката Национална програма за развитието на училищното образование и предучилищното възпитание и подготовка (2006-2015) и Програмата за развитие на образованието, науката и младежките политики в България (2009-2013) е разработването и прилагането на електронни учебни материали. Това е полезно и наложително и за съжаление, подчертава все още колко сериозни пропуски има в работата на специалистите. Увереността за това твърдение е мотивирана и от Стратегията „Европа 2020", приета от Европейския съвет, която се изразява в активно и ефективно използване възможностите на съвременните информационни и комуникационни технологии за реализиране на високохуманната идея за широкодостъпно, адаптирано към индивидуалните потребности, продължаващо през целия живот качествено обучение. Целта е да бъдат дадени равни възможности за придобиване знания и умения, необходими за пълноценна социална и трудова реализация и за подобряване качеството на живот в условията на информационното общество на глобалната, базирана на знанието, икономика (Beetham, 2004).
Човешките ресурси, които са в основата на всяка здравна система, са от ключово значение за постигане както на националните, така и на световните цели на здравеопазването (Kilova, 2019a). Качеството на здравеопазването утре силно зависи от професионалното, морално и етично обучение на студентите от медицински специалности днес. Затова е необходимо висшите медицински училища да насочат специално внимание, умения и ресурси за постоянен контрол, управление и подобряване на качеството на медицинското обучение (Kilova, 2019b).
Навлизането на информационно-комуникационните технологии в обучението на бъдещите медицински кадри задава нова рамка с комплекс от възможности за контролиране и управление на качеството на обучителните процеси и за автоматизация на тези процеси. Безусловно и безалтернативно, тези технологии предоставят осигуряването на гъвкаво и съвременно обучение (Kilova, 2019c). Заедно с търсенето на нови подходи в преподаването и ученето, те могат да доведат до изграждане на нов модел на медицинско образование, който да отговори подобаващо на съвременната динамична реалност.
Един от основните приоритети на Медицински университет – Пловдив е подобряване на стандартите за качество във всички форми на обучение (Бакова и кол., 2019).

**Целта** на настоящето изследване е да бъдат проучени някои социални аспекти на дистанционнното обучение (ДО) в периода на пандемия COVID-19.

**Материал и метод**
Проведено е анонимно онлайн анкетно проучване сред студентите от МУ – Пловдив от всички курсове и специалности, което с помощта на Google forms е разпространено.

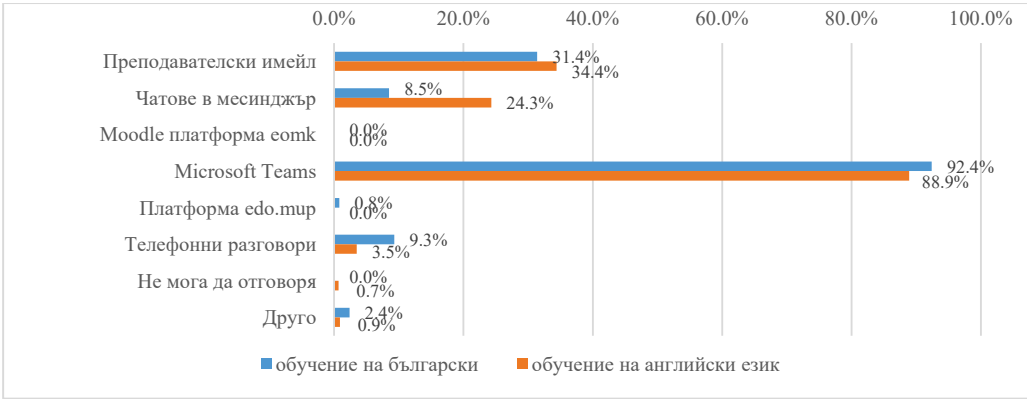
Анкетната карта е на български и английски език. Тя се състои от два панела. Първи панел се състои от въпроси, свързани със специалност, курс, пол, възраст и постоянно жителство на анкетираните. Втори панел се състои от 2 въпроса с повече от една възможност за отговор, 5 – отворени отговори, свързани с общата удовлетвореност от дистанционното обучение, начина на преподаване, качеството на оценката на знанията на студента, комуникацията с преподавателите и препоръки към приложението на ДО условията на пандемия от COVID-19.

**Резултати**

Попълнилите въпросника са 288 чуждестранни и 118 български студенти Най-често общуването на студентите с преподавателите е чрез платформата майкрософт тимс (92.4%; 88.9%) или чрез емайл (31.4%; 34.4%) и при двете групи. Англоезичните студенти предпочитат чатове в месинджър (8.5%; 24.3%), а българските студенти разчитат по-вече на телефонните контакти за комуникация с преподавателите (9.3%, 3.5%). Мненеията сред студентите са много различни при възникване на проблеми. Най-често те търсят разрешение директно с преподавателя (57.6%; 47.9%) или ръководител катедрата (9.35; 4.2%). Около 11.9% от българските студенти и 34.4% от чуждестранните студенти изразяват песимистично мнение: няма смисъл да се занимавам-проблемите не не решават. Отговорите на отворените въпроси доказва, колко са взискателни към преподавателите, към начина на поднасяне на упражненията и лекциите и тяхната резервираност по отношение правилната оценка на тяхните знания (фиг. 1).

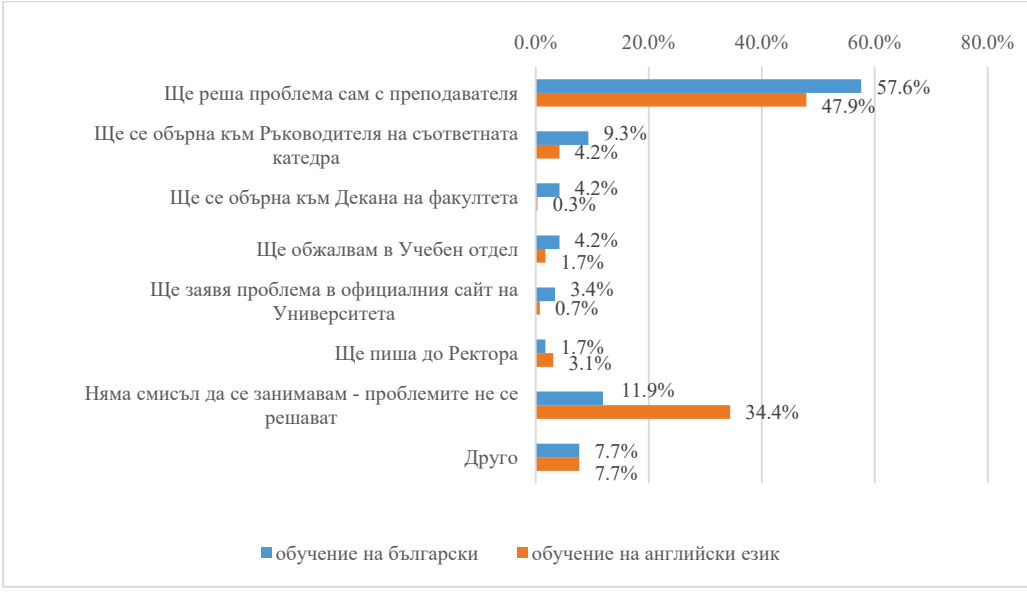
**Фиг. 1.** Разпределение на въпроса: *Кое затруднява провеждането на дистанционното обучение?*

Близо половината от англоезичните студенти заявяват, че повечето катедри нямат специализирани учебни материали. И двете групи студенти смятат, че дистанционното обучение не е пълноценно в преподаването и оценяването на практически умения (фиг. 2).




**Фиг. 2.** Разпределение на въпроса: *Кои са най-често използваните средства в процеса на общуване с преподавателя?**

Голяма част от англоезичните студенти (47,8%) и повече от половината български студенти (57,6%) считат, че могат да решат възникнал проблем с преподавателя си. Тревожен факт е, че 1/3 от англоезичните студенти (34.4%) считат, че възникналите проблеми не се решават и че няма смисъл да се занимават (фиг. 3).




**Фиг. 3** Разпределение на въпроса: *При възникнал проблеми с преподавател по съответна дисциплина, към кого ще се обърнете?*

**Обсъждане**

Общата активност на студентите е 10%. По-слаба активност е на български език студенти (n=118).

Според М. Христова „оценката на студентите" изпълнява ролята на „източник на данни и доказателство" (Христова, 2007). Степента на студентската удовлетвореност става все по-значима за осигуряване на качествено медицинско образование.

***Негативни аспекти от въведеното дистанционно обучение***

1. Трудност в оценяването на студентските знания.

2. Проучени са факторите от учебно-възпитателния процес, влияещи върху готовността и възможностите на студентите като бъдещи специалисти. Изследването подчертава нуждата от специализирани учебни материали, особено на английски език в МУ Пловдив.
3. Главен фокус е оценката на учебния процес като съдържание и форма и връзката му с професионалната подготовка на бъдещите медицински кадри. Прилагането на дистанционното обучение затруднява практически познания според резултатите от проучването

***Положителни аспекти от въведеното дистанционно обучение***

1. Косвен индикатор за качеството на обучение би могъл да бъде интересът от страна на българските и особено на чуждестранните студенти. Тяхната висока оценка за дистанционното обучение е добър показател за качеството на обучение.
2. Предклиничните дисциплини са доста по интересни от клиничните, което е парадокс. Чувстват се по-самостоятелни и свободни. Интересно преподаване, добър контакт с преподавателя, разчитат на презентациите представени от преподавателите.
3. Медицинските и информационно-комуникационните технологии имат специална роля и значение за гарантиране на качеството на медицинското образование (Masic, 2013a),(Masic, et al, 2009). В много медицински университети те са недостатъчни, за да изпълнят по адекватен начин програмния план от Болонската концепция (Masic, 2013b). Използването на платформа Microsoft Teams от МУ Пловдив по време на пандемия COVID-19 се оценява като стабилна, без особени комуникационни проблеми – тиимс, емайл и чатове.

Hounsell счита, че устойчивостта на обратната информация представлява функция на нейния принос към подготвяне на студентите да учат в перспектива – за техния живот и кариера след дипломирането (Hounsell et al., 2008). Според Carless et al., съществуват четири характеристики на устойчивата обратна връзка (Carless, et al., 2011).

Нашето изследване потвърждава световните резултати за дистанционно обучение в условията на пандемията COVID-19.

**Заключение**

Студентите са най-логичните оценители на качеството на обучение. Тяхната оценка трябва да насърчи комуникацията им с преподавателите. Това може да доведе до съвместно участие в процеса на преподаване и обучение, с което да се повиши качеството на обучителния процес.

**Използвана литература**


Бакова Д, Семерджиева М, Килова К. (2019). Влияние продолжающегося обучение на профессиональную удовлетворённость студентов специальности „Управление здравоохранением“. Monografia wieloautorska: Współczesne konteksty edukacji dorosłych, Redakcja naukowa Jolanta Szada-Borzyszkowska, Marianna Styczyńska, Siedlce, Poland, 2019: 131-142.

Христова М. (2007). Количествени методи за оценяване и управление на качеството на обучение във висшите училища, Автореферат на дисертация за присъждане на образователна и научна степен ‘доктор.’ “Тодор Каблешков”, гр. София.

Beetham, H. Review: developing e-learning models for the JISC Practitioner communities. (2004). http://www.jisc.ac.uk.

Carless D, Salter D, Yang M, Lam J. (2011). Developing sustainable feedback practices. Studies in Higher Education, 36(4), 395–407.

Hounsell D, McCune V, Hounsell J, Litjens J. (2008). The quality of guidance and feedback to students. Higher Education Research & Development, 27(1), 55–67.

Kilova K. (2019a). Studying the style of learning in bachelor's and master's programs after graduating from the Medical University of Plovdiv using the David Kolb's method.

International Journal of Advances in Science Engineering and Technology, 2019, 7( Spl. 1, Iss-2): 25-27.

Kilova K. (2019b). Quality assessment of the higher education in Bulgaria in the conditions of competition and dynamically developing educational environment. Monografia wieloautorska:Współczesne konteksty edukacji dorosłych, Redakcja naukowa Jolanta Szada-Borzyszkowska, Marianna Styczyńska, Siedlce, Poland, 2019: 15-38.

Kilova K. (2019c). Web-based information systems for surveys of the quality of higher education (roundup). Knowledge - International Journal, 2019; 30(2):311-314

Mayes T, de Freitas S. (2004). Stage 2: Review of e-learning frameworks, models and theories. JISC e-learning models desk study. 2004, http://www.jisc.ac.uk/uploaded_documents/Stage 2 Learning Models (Version 1).pdf.

Masic I. (2013a). Quality Assessment of Medical Education at Faculty of Medicine of Sarajevo University – Comparison of Assessment Between Students in Bologna Process and Old System of Studying. Acta Informatica Medica, 21(2), 76–82. https://doi.org/10.5455/aim.2013.21.76-82

Masic I. (2013b). Quality Assessment of Medical Education at Faculty of Medicine of Sarajevo University – Comparison of Assessment Between Students in Bologna Process and Old System of Studying. Acta Informatica Medica, 21(2), 76–82. https://doi.org/10.5455/aim.2013.21.76-82

Masic I, Ciric D, Pulja A, Kulasin, I, Pandza H. (2009). Quality assessment of medical education and use of information technology. Studies in Health Technology and Informatics, 150, 898–902.

**tanyakitova@yahoo.com**

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

# СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИЯ КОНТРОЛ НА Legionella spp. В ДЕНТАЛНАТА ПРАКТИКА В БЪЛГАРИЯ И АНГЛИЯ

**Велина Стоева[1], Искра Томова[2], Александар Атанасовски[3], Йорданка Стоилова[1], Ани Кеворкян[1]**
**[1]Катедра Епидемиология и МБС, Факултет Обществено Здраве, МУ-Пловдив;**
**[2] Сектор "Легионели и Легионерска болест", НРЛ „Особено Опасни Бактериални Инфекции " , НЦЗПБ- София;**
**[3]Катедра Детска дентална медицина, Факултет дентална медицина, МУ-Пловдив**

# COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EPIDEMIOLOGICAL CONTROL OF Legionella spp. IN DENTAL PRACTICE IN BULGARIA AND IN ENGLAND

**Velina Stoeva[1], Iskra Tomova[2], Aleksandar Atanasovski[3], Jordanka Stoilova[1], Ani Kevorkyan[1]**
**[1]Department of Epidemiology and MBS, Faculty of Public Health, MU-Plovdiv;**
**[2] Sector "Legionella and Legionnaires' Disease", NRL "Particularly Dangerous Bacterial Infections", NCIPD - Sofia;**
**[3]Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dental Medicine, MU-Plovdiv**

**Abstract:**
**In dental practice, it is easy to be spread infections caused by *Legionella spp.* and others such as *Pseudomonas. spp*. and atypical mycobacteria, when working with multiple devices that use water and generate a fine water aerosol, as well as prolonged periods of water stagnation in the waterways of the dental unit (for example, at night). All this, as well as the lack of measures, or insufficient ones, lead to the formation of a biofilm on the inner surface of waterways - an environment that provides bacteria with optimal living conditions.**
**Aim: To compare the measures applied in Bulgaria for monitoring and control of water in the dental office with the good medical practices in England and to make recommendations for optimizing the quality of water for dental treatment in our country.**
**Materials and methods:**
**Materials for the prevention and control of bacterial contamination and water quality in dental practice according to the Code of Practice: Legionnaire disease, The Control of Legionella Bacteria in Water Systems (L8), HTM 01-05 (England and Northern Ireland) and WHTM 01- 05 (Wales) and HTM 04-01 in England are compared with the actually applicable instructional materials in Bulgaria in dental practices.**

**56 water samples from units and the water supply network in the dental practice were studied.**
**Results: From the preventive activities carried out in England:use of drinking water; purging the waterways for 2 minutes at the beginning of the working day and for 20-30 seconds between patients; mandatory disinfection of the bottle of the dental unit, rinsing the waterways of chairs, which are rarely used at least 2 times a week; bacterial contamination test of water; adding a biocide to the water in the bottle and rinsing the waterways, in Bulgaria only the use of drinking water for treatment is carried out.**
**Of the 56 water samples from dental units and waterways from various sites, 18 (32.14%) were positive for Legionella spp.**
**Conclusion: The comparative analysis shows that in Bulgaria there is no program to prevent contamination with Legionella spp. of water in dental offices. The risk of infecting patients and dental staff is real.**

**Keywords: *Legionella spp.,* dental infections, water for dental treatment.**

**Въведение:** Епидемиологичните и микробиологични изследвания на инфекции, свързани с дентално обслужване (ИСДО) са голямо предизвикателство, а познаването и превенцията им е в полза, както на пациентите, така и на денталния персонал. Медицината, базирана на доказателства посочва редица случаи и голямо разнообразие на инфекции, свързани с денталното обслужване (кръвнопреносими, въздушно-капкови, инфекции, свързани с водопреносната система на денталния юнит и др.( Stoilova ,2015;Stoeva,2017; Naredba № 3 ot 8.05.2013 g. za utvyrjdavaneto na medicinskiq standart po prevenciq i control na vytrebolnichnite infekcii; Sharma L,2018; Kohli A,2007; Guidelines for infection control in dental health-care settings CDC – 2003)

Разнообразен е обменът на микроорганизми (МО) в денталния кабинет и е възможен по следните вериги:

-директен контакт с кръв, орални секрети или други материали от пациента;

-индиректен контакт с контаминирани обекти (инструменти,екипировка или повърхности);

-контакт с конюнктивите, носната или орална лигавица с аерозол (капчици, пръски), съдържащ МО, отделени от инфектиран човек разпръснати на близко разстояние (кихане, кашляне или говор);

-инхалиране на преносими чрез въздуха МО, които могат да престоят във въздуха за дълъг период от време;

-МО, пренасяни чрез водната система на денталния юнит, особено *Legionella spp.*

(Stoilova ,2015, Naredba № 3 ot 8.05.2013 g. za utvyrjdavaneto na medicinskiq standart po prevenciq i control na vytrebolnichnite infekcii, Sharma L,2018)

От 2012 г. датира първият документиран пренос за фатален изход на Легионерска болест (ЛБ) в денталната практика, резултат от излагането на *Legionella pneumophila* при жена над 80 години (Ricci ML,2012).Потвърден е високият риск от инфекции, свързани с водната система на денталния юнит. Проблемът *Legionella spp.* в денталната практика е актуален и много широко застъпен в чуждата литература (Sharma L,2018; Kohli A,2007; Guidelines for infection control in dental health-care settings CDC – 2003)
,докато данните у нас са оскъдни.

Наше анкетно проучване от 2015 г., отнасящо се до клиниката и епидемиологията на Легионерската болест, показа че от анкетираните общо 185 медици и дентисти, сред които и стажанти и студенти, в 90(48,65%), не познават заболяването (Stoeva,2016) Сред дентистите 73,28% нямат никаква информация за ЛБ, не считат водата като фактор за пренос на инфекции, от което съвсем логично следва, че и не предприемат никакви мерки за превенция и контрол.

Многообразието на значимими микроорганизми във водните пътища на денталния юнит, застрашаващи пациентите и денталния екип, създават трудности за инфекциозен контрол като осен *Legionella spp.* се отнасят също: *Pseudomonas aeruginosa, Aeromonas hydrophila, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, Serratia marcescens, Flavobacterium meningosepticum, Acinetobacter calcoaceticus*, както и по-редките *Mycobacterium xenopi, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium avium-intracellularae* и др.(, Fayle ,1996 Schulze-RobbeckeR,1995)

Денталните лекари в България са съветвани да се придържат към Медицинският стандарт за профилактика и контрол на вътреболничните инфекции за процедурите по инфекциозен контрол за всеки отделен пациент (Naredba № 3 ot 8.05.2013 g. za utvyrjdavaneto na medicinskiq standart po prevenciq I control na vytrebolnichnite infekcii) В него са отбелязани и изискванията към водата, която се използва при работа с пациенти.

**Цел:**Да се сравнят прилаганите в България мерки за мониторинг и за контрол на водата в денталните кабинети с добрите медицински практики ,стриктно спазвани в Англия и извеждане на препоръки за оптимизиране качеството на водата за дентално лечение у нас.

**Материали и методи:** Анализирани са инструктивните материали за превенция и контрол на бактериалната контаминация и качеството на водата в денталната практика според Code of Practice: Legionnaire disease; The Control of Legionella Bacteria in Water Systems (L8); HTM 01-05(England and Northern Ireland); WHTM 01-05(Wales) и HTM 04-01 в Англия и са сравнени със специфични изисквания към профилактиката и контрол на ВБИ в денталната практика от Медицинският стандарт за профилактика и контрол на вътреболничните инфекции в България.( Naredba № 3 ot 8.05.2013 g. za utvyrjdavaneto na medicinskiq standart po prevenciq i control na vytrebolnichnite infekcii )

В допълнение са представени данни от изследване на 56 водни проби от юнити и водопреносната мрежа в денталната практика в гр. Пловдив за наличие на представители на род *Legionella*, взети при три последователни посещения. Изследването е проведено в сектор "Легионели и Легионерска болест", НРЛ „Особено Опасни Бактериални Инфекции", НЦЗПБ- София.(Stoeva ,2017)

**Резултати и обсъждане:** Изключително значим факт е задължителният характер на превантивните мерки в Англия, гарантирани и удостоверени чрез преминаване на задължително следдипломно обучение под формата на курс и изпит, който трябва да се положи след него. У нас такова надграждане липсва. Част от курса е обучение по проблемите на инфекциите, предавани с вода и тяхната превенция. (L8) През 2003 г., за първи път у нас е публикувано Методично указание за борба с легионелозите ,в което се разглеждат мерки за превенция и контрол в болниците, но денталните кабинети/ центрове като частен случай на здравно заведение не са включени.(Metodichno ukazanie 2003)Задължителните превантивни дейности, заложени в нормативните документи в България и в Англия са представени в таблица 1.

**Таблица 1.**Превантивни дейности за мониторинг и за контрол на водата в денталния кабинет в България и Англия, съгласно нормативните документи.

| Превантивна дейност | България | Англия |
|---|---|---|
| използване на питейна вода по стандарт за страната | + | + |
| продухване на водните пътища за 2 мин в началото на работния ден и за 20-30 сек между пациентите | + | + |
| задължителна дезинфекция на бутилката на денталния юнит | - | + |
| промиване на водните пътища на юнити, които се използват рядко поне 2 пъти в седмицата | - | + |
| тест за бактериална контаминация на водата ,използвана за дентално лечение | - | + |
| прибавяне на биоцид към водата в бутилката и промиване на водните пътища | - | + |

От 56-те изследвани водни проби от дентални юнити и водни пътища от различни обекти в денталната практика в 18 (32,14%) са положителни за *Legionella spp.* (табл.2). Тези резултати категорично показват нуждата от изготвяне и спазване на препоръки за контрол на качеството на водата и превенция на образуването на биофилм по вътрешната повърхност на тръбите на устройствата, използващи вода при работата. (Stoeva,2017)

**Таблица. 2.** Разпределение на водните проби, изследвани за наличие на *Legionella spp.* според вида на обекта и поредността на пробовземането.

| **Пробовземане** | **Проби от:** | | **Общо положителни брой (%)** |
|---|---|---|---|
| | **водопреносна система** | **дентална апаратура** | |
| | брой/положителни | брой//положителни | |
| Първо (n=18) | 12/5 | 6/1 | 6 (33.3) |
| Второ (n=20) | 10/6 | 10/1 | 7 (35) |
| Трето (n=18) | 10/5 | 8/0 | 5 (27.8) |
| **Общо (n=56)** | **32/16** | **24/2** | **18 (32.14)** |

В обобщение в денталните практики у нас не се оценяват и се пренебрегват следните рискови за пациенти и персонал дейности:
1. В денталната практика лесно могат да се разпространят инфекции, причинени от *Legionella spp.,Pseudomonas spp.,* атипични микобактерии и други МО, при работа с множество устройства, които използват вода и генерират фин воден аерозол в най-отдалечените части на кабинета (високооборотните турбини и др.).( Zanetti,2000; Ma'ayeh,2008)
2. Обичайни са продължителните периоди на застой на водата във водните пътиша на денталния юнит (например през нощта).
3. Липсата на адекватни мерки или недостатъчните такива, водят до образуване на биофилм по вътрешната повърхност на водните пътища.
4. Не се знае дефиницията за биофилм - среда, която осигурява на бактериите оптимални условия за живот и размножаване, като ги предпазва от въздействието на дезинфектанти и други неблагоприятни за тях въздействия.
5. Веднъж образуван, биофилмът изключително трудно се отстранява.

За намаляване на контаминацията на водните пътища като ефективни от редица чуждестранни автори, се предлагат ефективни препоръки, с които след като се запознаят дентистите, следва да ги въведат в практиката

- първо решение – промиване на водните пътища
- силно препоръчително - включването на метод за дезинфекция
- съобразяване и отстраняване на факторите за разпространение на *L.pneumophila* затопляне и омекотяването на водата.
- тестване за *L.pneumophila* на водните пътища на денталния юнит .

Решаването на проблема би трябвало да се насочи в две посоки :

1.Не-химично повлияване на водните пътища на денталния юнит -подобрение в инженерството и редизайн:

- Устройството на водните пътища на денталния юнит е критично за осигуряване на подобрения в качеството на водата.
- Дължината на участъка на застой може да бъде намалена чрез редизайн на юнита и да се поддържа водния поток продължително (да тече водата).
- Материалите да бъдат такива, че да осигуряват по-малка възможност от биозамърсяване.
- Филтрация: 0,2 микрометра мембранни филтри се използват за филтрация, когато искаме да редуцираме нуждата от химично повлияване.
- Системата отвъд филтъра ще бъде изложена на микробна контаминация.
- Ултра виолетовата светлина редуцира броя на бактериите.Тя основно се допълва от филтрация и/или алтернативно химическо повлияване.
- Да се продухва водата за няколко минути преди първия пациент и за 20-30 секунди между пациентите, за да се намали броя на бактериите във водните пътища. Редукцията е обаче само временна, тъй като микроорганизмите ще се мултиплицират пак в много кратък срок (Ajami,2012).
- Алтернативна стратегия може да бъде продухване на водните пътища в края на деня и пресушаването им през нощта за да намалее образуването на биофилм( Ajami,2012 ).
- Проверка на водните пътища на денталния юнит за образуван биофилм,
- Използване на дезинфектанти за редуциране на образувания биофилм (Daeschel,1998).

2. Химично повлияване на водните пътища на денталния юнит:

- Химичните препарати са използвани в комбинация за отстраняване и убиване на биофилма.
- Обикновено продуктите съдържат химични съставки като sodiumhypohlorite, chlorine dioxide, peroxides,citric acid.
- Електрохимично активирана вода за микробен контрол - други химикали включват електрохимично активирана вода за микробен контрол.Също употребата на биоциди (отровна субстанция за живите организми) е един от препоръчваните методи за намаляване контаминацията във водните пътища, както и отстраняването на биофилма.(The Journal of the American Dental Association,2002; Panagakos,2001)

**Заключение:**Сравнителният анализ показва, че в България няма програма за предотвратяване на контаминацията с *Legionella spp.* на водата в денталните кабинети. Рискът от инфектиране на пациентите и на денталния персонал е реален.

**Литература:**

1. Uchebnik po Epidemiologiq na infekcioznite bolesti pod redakciqta na Jordanka Stoilova , Plovdiv,2015g.

2. Disertacionen trud Velina Stoeva: Infekcii v Dentalnata practika:prevenciq i control, Plovdiv, 2017g.

3.Naredba № 3 ot 8.05.2013 g. za utvyrjdavaneto na medicinskiq standart po prevenciq I control na vytrebolnichnite infekcii,izdadena ot ministyra na zdraveopazwaneto, obnarodvana v Darjaven vestnik, br. 43 ot 14.05.2013 g., v sila ot 11.05.2013 g.).

4.Sharma L, Pradhan D, Todkar M, Sinha KP, Das M, Neha. Infection Control and Dentistry: A Review. Int J Oral Health Med Res 2018;5(3):27-29.
5. Kohli A, Puttaiah R .Dental infection control and occupational safety for oral health professionals,2007
6. Guidelines for infection control in dental health-care settings CDC – 2003. *MMWR* 2003; 52(No. RR-17):1–66
7. Ricci M L , Fontana S, Pinci F, Fiumana E et al. Pneumonia associated with a dental unit waterline. The Lancet 2012;379:684.
8. V.Stoeva, A.Kevorkqn, I.Tomova, P.R.Raycheva, V. Kondeva, J.Stoilova, A.Atanasovski.Ocenka na poznaniqta na medicinskite I dentalni specialist otnosno kliniko-epidemiologichnite harakteristiki na legionerskata bolest. Sbornik Nauka I Mladost,MND Asklepij;2016, 373-380.
9.Fayle S. A., Pollard M. A. Decontamination of dental unit water systems: a review of current recommendations. Br Dent J. 1996;181:369–372.
10.Schulze-RobbeckeR, Feldmann C et al. 1995. Dental units: an environmental study of sources of potentially pathogenic mycobacteria. Tuber. Lung Dis. 76:318–323.
11. Code of Practice: Legionnaire disease; The Control of Legionella Bacteria in Water Systems (L8); HTM 01-05(England and Northern Ireland); WHTM 01-05(Wales) and HTM 04-01
12. METODICHNO UKAZANIE № 3 ot 25.11.2003 g. za borba s legionelozite
13. Zanetti F,et al.Water characteristics associated with the occurrence of Legionella Pneumophila in dental unit .European Journal of Oral Sciences,2000,108:22-28
14. Ma'ayeh S Y, Al-HiyasatA S et al. Legionella pneumophilacontamination of a dental unit water line system in a dental teaching centre. International Journal of Dental Hygiene . 2008; 6(1):48-55.
15.Ajami B, Ghazvini K et al. Contamination of a dental unit water line system by legionella pneumophila in the mashhad school of dentistry in 2009. Iran Red Crescent Med J.2012; 14(6):376-8.
16. Daeschel M. A., McGuire J. Interrelationships between protein surface adsorption and bacterial adhesion. Biotechnol Genet Eng Rev. 1998;15:413–438.
17.The Journal of the American Dental Association
Volume 133, Issue 9, September 2002, Pages 1199-1206
18. F S Panagakos , T Lassiter, E Kumar .Dental unit waterlines: review and product evaluation.J N J Dent Assoc. 2001;72(2):20-5, 38.

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

# НАГЛАСИ НА ДВОЙКИ С РЕПРОДУКТИВНИ ПРОБЛЕМИ ОТНОСНО УЗАКОНЯВАНЕ НА СУРОГАТНОТО МАЙЧИНСТВО В БЪЛГАРИЯ

**Десислава Бакова[1], Станислава Харизанова[2]**
**[1]Катедра „Управление на здравните грижи“, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив**
**[2]Катедра „Хигиена“, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив**

# ATTITUDES OF INFERTILE COUPLES TOWARD OF SURROGACY LEGALIZATION IN BULGARIA

**Desislava Bakova[1], Stanislava Harizanova[2]**
**[1]Department of Health Care Management, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv**
**[2]Department of Hygiene, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv**

**Abstract**

**Fighting infertility is one of the most significant problems in contemporary society. One of the contemporary alternatives is surrogacy. Despite being a challenging method for assisted reproduction arising discussion, surrogacy is the hope that there is no absolute infertility.**

**The present article aims at studying the attitudes of couples the attitudes of couples with reproductive problems in relation to legalization of surrogacy in Bulgaria.**

**We found that 95% of participant definitely support surrogacy legalization in Bulgaria. The majority of respondents (65.85%) would take advantage of the services of a “surrogate mother” if circumstances so require.**

**To allow the practice of surrogacy, it is necessary above all to improve knowledge and understanding of the method. This, on its part, requires not only the raise of the awareness of couples with reproductive problems but also health education of the whole population.**

**Key words: surrogacy, infertile couples, legislation**

Проблемите на репродуктивното здраве оказват голямо влияние върху демографската криза в България. Статистическите данни ясно очертават тенденцията към намаляване на раждаемостта, повтарящи се аборти, повишаване броя на бездетни двойки и общо увеличаване на пациентите с репродуктивни проблеми.

В държавите, в които е легализирано хората прибягват до сурогатно майчинство (СМ), когато бременността от медицинска гледна точка е невъзможна или представлява неприемлива опасност за здравето на майката. Други възможни причини са когато човек е

сам или хомосексуална двойка желае да има дете (деца). В тези уговорки може да бъде включена и парична компенсация.

В България сурогатното майчинство е напълно забранено и се третира като действие против закона. Този факт наложи обществен дебат в България относно сурогатното майчинство през 2008 г. След първоначалната изрична забрана на метода „сурогатство" (2007г.) през 2009 г. трайно се заговаря за необходимостта от правна регулация на метода. През 2011г. в Парламента се внасят пет законопроекта за изменение и допълнение на закони, които се приемат на първо четене, но не се внасят за гласуване на второ четене.

Въвеждането на практиката на сурогатно майчинство неминуемо води до преосмисляне на понятията за майчинство, бащинство и семейството като такова и изтъква необходимостта от промени в правните политики и регламенти. Разграничава се биологична, генетична и социална роля и функция на родителството, които вече могат да се извършват от различни хора. Това води до сериозни психологически, морални и правни предизвикателства и рискове както за родителите, така и за бъдещото дете.

Един от етичните, социални, правни и политически проблеми, свързани с практикуването на сурогатно майчинство е комерсиализацията на процедурата, която поставя под въпрос хуманните мотиви на заместващата майка. Финансовият стимул компрометира автономния, информиран избор на жената, решила да стане сурогат, тъй като е възможно да го вземе не според своите лични ценности, убеждения и хуманни мотиви да подпомогне една двойка с репродуктивен проблем, а поради външния стимул (Хесапчиева 2016). Финансовата облага може да провокира материално затруднена жена да пренебрегне рисковете за здравето и живота й, които биха могли да възникнат с бременността. Това превръща бедните жени в уязвима група, те могат да станат жертва на натиск и експлоатация и то в международен план (Александрова-Янкуловска 2014).

Настоящата статия има за **цел** да проучи нагласите на двойки с репродуктивни проблеми относно узаконяването на сурогатното майчинство в България.

**Материал и методи**

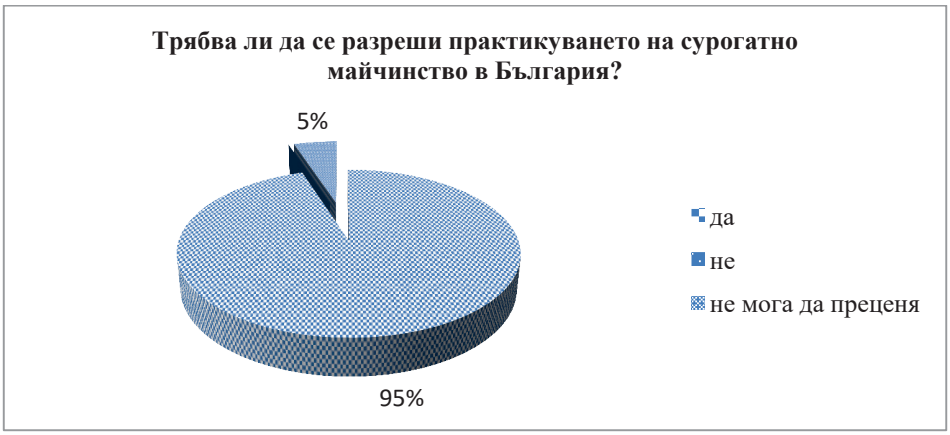
В проучването участваха двойки с репродуктивни проблеми, посещаващи училище за родители в Университетска специализирана акушеро-гинекологична болница „Селена" в гр. Пловдив. От всички участници (n=41) достоверно преобладава относителният дял на жените – 65.85% спрямо мъжете – 34.15% ($p<0.05$). Средната възраст на респондентите е 42.66 г. ± 0.995, като най-младият участник е на 28 години от женски пол, а най-възрастният – на 55 години от мъжки пол. При съпоставка на средната възраст по пол не се установи статистически значима разлика.

За целта на проучването е разработена анкетна карта, разпространявана и попълвана онлайн. Тя включва 27 въпроса, от които 6 дават информация за социално-демографската характеристика на субекта на изследването – пол, възраст, образование, социален статус, местоживеене, социално положение и 21 въпроса, засягат нагласите относно узаконяването на СМ, правата на СМ, правата на осиновителите, сурогата и родените от СМ деца, критериите за прилагане на СМ.

Данните са анализирани със статистически програмен пакет методи SPSS v.19.0. За ниво на статистическа значимост е прието $P<0.05$ и интервал на доверителност 95%. Използвани са дескриптивна статистика и непараметричен анализ $\chi^2$ (Pearson chi-square test).

**Резултати и обсъждане**

Имайки предвид, че лицата в настоящото проучване са с репродуктивни проблеми и средна продължителност от 8.85г. (± 4.345г.) в опити за забременяване, не е изненадващ резултатът, че над 95% от тях считат, че сурогатното майчинство трябва да се легализира в България (фиг.1).




Фигура 1. Узаконяване на сурогатното майчинство в България

Освен директните разходи, свързани с периода на бременност и възстановяването след раждане, 75.61% от тях са на мнение, че трябва да се заплати на сурогатната майка и допълнителна сума. Според 56.10% от участвалите лица или от бъдещите родители (41.46%) медицинските разходи по осъществяването на самата процедура трябва да се поемат от Фонд „Ин витро“.

Подобни резултати се наблюдават и в Скандинавските страни и специално Швеция и Норвегия. Приблизително 89% от шведската и 90% от норвежката извадка смятат, че СМ трябва да се регламентира. Въпреки пълната рестрикция за СМ в тези страни, изследвания проведени през 2015г. показват, че Норвегия е третата, а Швеция шестата по големина, пропорционално на населението, ползвателка на международно СМ (Everingham, 2017).

При проведено уеб-базирано проучване на общественото мнение в Япония относно АРТ и СМ е установено, че над 50% от взелите участие искат СМ да се легализира (Yamamoto et al. 2018). Прави впечатление, че неодобряващите СМ са по-възрастни мъже. В действителност се е увеличил броят на японските двойки с репродуктивни проблеми, които пътуват до други страни с цел провеждане на АРТ, където те са по-лесно достъпни (Hibino et al. 2013). Според Semba и кол. забраната на СМ в Япония принуждава тези двойки да търсят разрешение в чужбина (Semba et al. 2010). Това налага необходимостта от изготвяне на закон или регламент за АРТ и в частност за СМ (Semba et al. 2010, Kisu et al. 2011).

В Иран над 53.5% от жените и 54.6% от анкетираните мъже са с положително отношение към СМ (14). Като по-голямата част от лицата с репродуктивни проблеми биха използвали гестационно сурогатно майчинство, само ако е крайно необходимо: 33.3% от мъжете и 43.3% от жените с инферлитет.

В нашата извадка само 12.20% смятат, че СМ трябва да е най-малко предпочитаният метод. Болшинството от участниците (65.85%) биха се възползвали от „сурогатна майка“, ако обстоятелствата го налагат.

Прилагането на $\chi^2$ анализа установи, че демографските характеристики на респондентите с репродуктивни проблеми не оказват влияние върху нагласите за СМ. Резултатите са идентични с изследване, проведено в Иран, в което не се установява статистически значима разлика в отношението към СМ между мъже и жени с репродуктивни проблеми (Kian et al. 2014). Докато в проучване сред инфертилни двойки в Япония има полово различие в отношението към СМ, като мъжете не могат ясно да изразят позицията си. Резултатите са повлияни от предоставянето на информация за АРТ. При определяне нагласите на общността като цяло, се отбелязва, че доброто разбиране на предоставената информация улеснява изразяването на ясно становище. По този начин

респондентите се подпомагат при вземане на решение дали да одобрят определена технология (Minai et al. 2007).

**Заключение**

За да се разреши практикуването на сурогатното майчинство преди всичко е необходимо да се разширят знанията и разбирането за този метод. Това от своя страна изисква повишаване не само нивото на обучение на двойките с репродуктивни проблеми, но и здравната култура на населението. Въпреки че в настоящото изследване нагласите на изследваните лица с репродуктивни проблеми относно СМ са позитивни, темата е обект на обществен дебат, политически и държавни решения.

**Литература**


Хесапчиева К. (2016). Предизвикателства пред практикуването на сурогатно майчинство. Сборник доклади от IV Национална конференция "Биоетика и биоправо – модерни практики и политики на бъдещето", 21 – 22 Октомври 2016г. НБУ, София, 77-80.

Александрова-Янкуловска С. (2014). Етични проблеми на репродуктивното поведение и новите репродуктивни технологии. Специфични проблеми на биоетиката. Биоетика. Плевен, ИЦ на МУ – Плевен.

https://www.ivfbabble.com/2017/10/scandinavian-attitudes-to-surrogacy-by-sam-everingham/

Yamamoto N, Hirata T, Izumi G, Nakazawa A, Fukuda S, Neriishi K, et al. (2018) A survey of public attitudes towards third-party reproduction in Japan in 2014. PLoS ONE 13(10): e0198499

Hibino Y, Shimazono Y, Kambayashi Y, Hitomi Y, Nakamura H. (2013). Attitudes towards cross-border reproductive care among infertile Japanese patients. Environ Health Prev Med, 18(6), 477–84.

Semba Y, Chang C, Hong H, Kamisato A, Kokado M, Muto K. (2010). Surrogacy: donor conception regulation in Japan. Bioethics, 24(7), 348–57.

Kisu I, Banno K, Mihara M, Iida T, Yoshimura Y. (2011). Current status of surrogacy in Japan and uterine transplantation research. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 158(2), 135–40.

Kian EM, Riazi H, Bashirian S. (2014). Attitudes of Iranian infertile couples toward surrogacy. J Hum Reprod Sci, 7(1), 47–51.

Minai J, Suzuki K, Takeda Y, Hoshi K, Yamagata Z. (2007). There are gender differences in attitudes toward surrogacy when information on this technique is provided. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 132(2), 193-199.

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

# УДОВЛЕТВОРЕНОСТ НА МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ ОТ РАБОТАТА В СПЕШНО ОТДЕЛЕНИЕ НА УМБАЛ „СВ. ГЕОРГИ“ ЕАД

**Кирил Атлиев[1], Мария Семерджиева[2]**
**[1]Катедра „Урология и обща медицина“, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив**
**[2]Катедра „Управление на здравните грижи“, Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив**

# SATISFACTION OF MEDICAL SPECIALISTS WITH WORK IN THE ACCIDENT AND EMERGENCY DEPARTMENT IN “ST. GEORGE” UNIVERSITY HOSPITAL

**Kiril Atliev[1], Maria Semerdjieva[2]**
**[1]Department of Urology and General Medicine, Medical Faculty, Medical University of Plovdiv**
**[2]Department of Health Care Management, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv**

**Abstract**
**In the last years an increasing workload in accident and emergency (A&E) department is reported, as well as deepening of the marked imbalance between the human resources available and the means for providing emergency medical care. All these factors exert significant influence on the medical specialists’ work satisfaction.**
**The present article aims at establishing the level of medical specialists’ satisfaction with work in the A&E department in “St. George” University Hospital in the town of Plovdiv.**
**We found that nurses are considerably more satisfied with their work activity P=0.03 ($\chi 2$=7.03). Doctors feel more under pressure in the A&E ward P=0.05 ($\chi 2$=8.06). Medical specialists above 41 years old report more often of the presence of pleasant working environment P=0.001 ($\chi 2$=25.76).**
**To increase employee satisfaction the provision of possibilities for increase in remuneration and motivation for work in the A&E ward is necessary.**
**Key words: emergency, satisfaction, medical specialists**

**Въведение**
През последните години спешната медицина се превръща в една от водещите по обществена значимост медицински специалности в съвременния свят. Едновременно с това се отчита повишаващото натоварване на специализираните звена, както и очакваното задълбочаване на вече изразения дисбаланс между наличните сили и средства за оказване на спешна медицинска помощ. Всичко това оказва значително влияние върху удовлетвореността от работата на медицинските специалисти. Освен повишаващата се потребност от предоставяне на спешна помощ, медицинската общност е изправена и пред

друг не по-маловажен проблем - недостигът и непрекъснатото текучество на медицински кадри (Грудева, Ракьовска 2013). Анализът на процесите в обществото, които повишават необходимостта от спешна медицинска помощ недвусмислено доказва, че тази необходимост ще се повишава през следващите години (Todorova, Etova, Mihailova 2019). Дефицитът на кадри, от своя страна, съпровожда специалността от момента на нейното създаване и развитието на пазара на труда в медицинската общност, към момента, не предоставя индикатори за бъдещо нарастване атрактивността на специалността (заплащане, обществено признание, удовлетворение, кариерно развитие и др.). Това са част от причините, които оказват съществено влияние върху удовлетвореността на медицинските специалисти, работещи в спешните отделения.

Настоящата статия има за **цел** да установи степента на удовлетвореност на медицинските специалисти от работата в спешно отделение на УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, гр. Пловдив.

**Материал и методи**

За целта на изследването е създадена авторска анкета, която включва демографска характеристика и въпроси, свързани с различни аспекти на удовлетвореността от професионалната дейност в звеното. В проучването участват 78 медицински специалисти, работещи в спешно отделение на УМБАЛ ”Св.Георги” ЕАД, от които 37.2% са мъже.

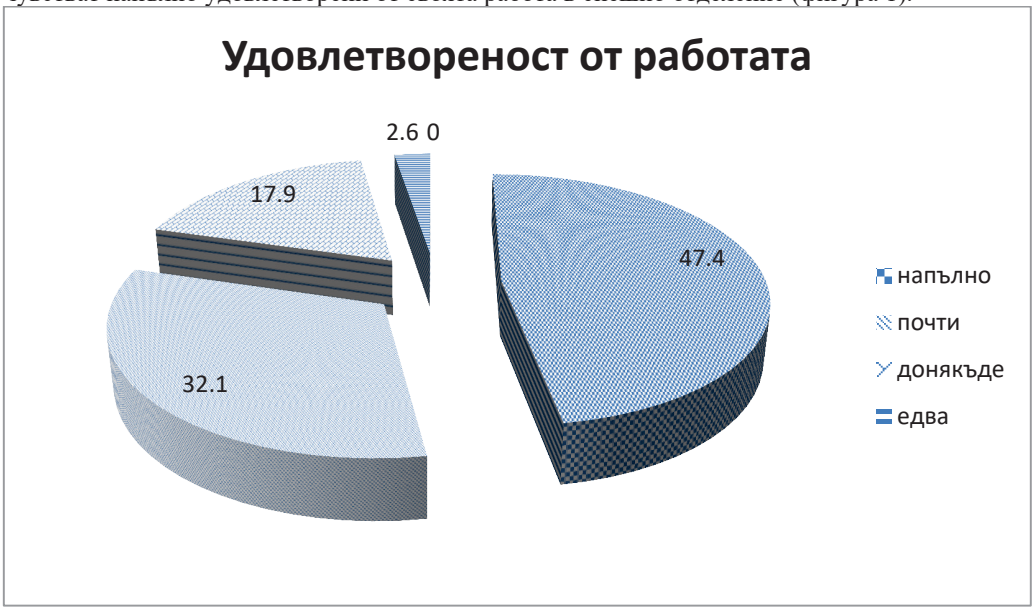
Данните са обработени със статистически продукт SPSS V. 19.0. Използвани са описателна статистика, $\chi 2$-тест и корелационен анализ. За ниво на значимост беше прието $P \leq 0.05$. Резултатите са представени графично с помощта на MS Excel 2016.

**Резултати и обсъждане**

Средната възраст на изследваните е 38,33±1,26 г., като не се установи значима разлика по този показател между лекари и специалисти по здравни грижи p=0.523 (u=0.647). От всички изследвани 46.2% са магистри по медицина и 53.8% специалисти по здравни грижи.

Около една трета от работещите са с 5 год. стаж (30.2%), а тези с над 21 г. са едва 17.5%. Сред служителите с 5 г. стаж преобладават мед. сестри P=0.016 ($\chi 2$=8.24), като при тях се отчита по- голямо текучество.

Пр анализа на резултатите установихме, че почти половината (47.4%) от респондентите се чувстват напълно удовлетворени от своята работа в спешно отделение (фигура 1).




Фигура 1. Удовлетвореност от работата в спешно отделение

Вероятно и това е причината, поради която 60% са отговорили, че справят се справят много добре при изпълнение на своите професионални задължения. При сравнение на двете групи мед. специалисти установихме, че медицинските сестри са по-категорични в това, че са удовлетворени от работата си $p=0.03$ ($\chi 2=7.03$).

Прави впечатление, че по-голяма част от участниците (61.6%) се чувстват изключително натоварени от своята работа. Лекарите по-често изказват мнение, че работата ги натоварва $p=0.05$ ($\chi 2=8.06$). Двусменният режим на работа се налага поради необходимостта през цялото денонощие, както и през почивните дни броя и способности на дежурния медицински екип да бъдат еднакви. Това изискване произтича от невъзможността да се предвиди броя на пациентите, които може да потърсят помощ в СО, както и вида и тежестта на увреда на тяхното здраве. Не могат да се планират дейностите на екипите, защото не е възможно да се прогнозира и начина на постъпване на пациентите - единично или едновременно. Редуването на дневни с нощни дежурства и последващи дни за почивка се отразяват и върху физическото състояние на работещите. Невъзможността за нощен отдих на всяко нощно дежурство с времето постепенно води до хроничен дефицит на съня и оказа негативно въздействие върху биологичния ритъм на работещия. В резултат повечето от спешните медици са с прояви на хронична умора и свързаните с нея физически и психологически симптоми. Това е и причината 37.2% от участниците да считат, че работата им оказва силно негативно влияние върху тяхното здраве. Донякъде това се отнася за 32.1%, а 21.8% не смятат, че работата може да влоши здравословното им състояние. Друга особеност на организацията на работата в СО е силно лимитирания времеви интервал за вземане на решения и привеждане им в действие. В условията на спешност времето за клиническо обсъждане на случаите и избор на диагностично-терапевтичен план са изключително ограничени до липсващи. Тази специфика на дейност в условия на спешност поставя високи изисквания към персонала, което се потвърждава от почти 80% от участниците. Всеки един от медицинските специалисти трябва да е готов във всеки един момент от дежурството си да реагира мигновено, за да може ефективно да спаси живота на пациента.

Почти ежедневната необходимост от прием, диагностично уточняване и ресусцитация на повече от един пациенти едновременно налага необходимостта от екипност в работата на СО. Затова за нас беше важно да установим, как участниците в проучването оценяват съвместната работа с отделните групи служители на спешно отделение и персонала на другите отделения (таблица 1).

Таблица 1. Оценка на съвместната работа

| | **Как оценявате съвместната работа с:** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **целия екип на СО** | **дежурни лекари** | **началник на СО** | **мед. сестри** | **санитари** | **персонал от други отделения** |
| **много добре** | 44.9 | 39.7 | 62.8 | 44.9 | 50.0 | 26.9 |
| **добре** | 42.3 | 52.6 | 30.8 | 44.9 | 38.5 | 53.8 |
| **задоволително** | 10.3 | 7.7 | 5.1 | 7.7 | 9.0 | 17.9 |
| **незадоволително** | 2.6 | 39.7 | 1.3 | 2.6 | 2.6 | 1.3 |

Подготовката на екипа е важно задължение на ръководителя на отделението - подбор на специалистите (съобразяване с чертите на характерите им и спецификата на реакциите им в екстремна обстановка, способността им да работят в екип - да бъдат изпълнители или лидери и др.), избор на лидер на екипа, планиране на обучителен и тренировъчен процес (запознаване на екипа със специфичните потребности и предизвикателства при спешни

ситуации, както и с утвърдените в СО алгоритми и стандартни оперативни процедури; комуникация и координация, както в екипа, така и с останалите структури на лечебното заведение; взаимодействие с ЦСМП и т.н. (Михайлова, Тодорова 2017). Затова е необходимо периодично осигуряването на възможности за следдипломно обучение и поддържане на оптимално ниво на медицинските умения, като 57.9% от участниците са отбелязали, че редовно се осъществява в СО.

Много често съществуват затруднения в комуникацията особено в случаите, когато е необходим трансфер на пациента за продължаване на неговото лечение в съответното отделение на лечебното заведение (Торньова и кол. 2008). Установихме че, че служителите на спешно отделение на УМБАЛ „Св. Георги“ имат значително добра комуникация с останалите здравни звена, което значително подобрява организацията на работа и качеството свързано с обслужването на пациентите.

Работната обстановка е друг важен аспект, който влияе върху удовлетвореността. За 53.8% от участниците тя е „почти“ приятна, като в тази група преобладават служителите над 41 год. възраст $p=0.001$ ($\chi2=25.76$).

Не на последно място е и финансовата удовлетвореност от положения труд. За „почти“ адекватно смятат 42.3%, а 37.2% считат, че „донякъде“ адекватно е заплащането на техния труд. Жените по-често са неудовлетворени от заплащането $p=0.018$ ($\chi2=11.97$). Това е така поради факта, че по-голяма част от тях са медицински сестри, които в повечето случаи не получават необходимото заплащане.

**Заключение**

Недостигът на медицински специалисти в звената за спешна медицинска помощ е особено актуален проблем в последните години, който се дължи в голяма степен на високата натовареност, липсата на достатъчно мотивация и ниското заплащане. Недостатъчният брой е причина не само за влошаване на качеството на оказваните здравни грижи, а се стига и до невъзможност за качественото функциониране (Тодорова, Георгиева 2018). Удовлетвореността от работата на служителите е съществено условие за дългосрочния успех на отделенията по спешна медицина. Тя оказва силно влияние върху мотивацията за оставане продължително време на дадено работно място (Михайлова 2017). Изследването на аспектите, които й влияят има важно значение за управлението на човешките ресурси и за оптималното функциониране на здравното звено.

**Литература**

Грудева М, Ракьовска Г. (2013). Удовлетвореността от труда като резултат от добрия психоклимат в сестринския екип. Академично списание Управление и образование, том IX(5), 62-70.

Todorova D, Etova R, Mihailova Tsv. (2019). Analysis of the self-assessment of hospital staff in Bulgaria for their disaster preparedness, Knowledge - International Journal Scientific papers. Grafoprom – Bitola, IKM – Skopje, 31(4), 1159-1164.

Михайлова Цв., Тодорова Д. (2017). Психологическа диагностика на екипната дейност. В: Психологически аспекти на мениджмънта в здравеопазването, изд. Авангард Прима, 131-149.

Торньова Б, Шопов Д, Райкова Е, Соколова Л. (2008). Комуникативните умения на специалистите по здравни грижи през погледа на пациентите. Сборник доклади - 120 години МБАЛ Хасково, Хасково, 57- 67.

Тодорова Д, Георгиева Л. (2018). Удовлетвореност от работата на професионалистите по здравни грижи в спешната медицинска помощ във Варненска област. Здравна икономика и мениджмънт, година 18, брой 3 (69), 11-16.

Михайлова Цв. (2017). Мотивация на здравните специалисти, Предпоставка за ефективна медицинска дейност, изд. Авангард Прима, 31-57.

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

# ДИСТРЕС ПРИ СТУДЕНТИ МЕДИЦИ, ОБУЧАВАНИ НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК В УСЛОВИЯ НА ПАНДЕМИЯ ОТ COVID-19

**Станислава Харизанова[1], Десислава Бакова[2]**
**[1]Катедра „Хигиена“, ФОЗ, МУ – Пловдив;**
**[2]Катедра „Управление на здравните грижи“, ФОЗ, МУ – Пловдив**

# DISTRESS AMONG MEDICAL STUDENTS TRAINED IN ENGLISH DURING THE COVID-19 OUTBREAK

**Stanislava Harizanova[1], Desislava Bakova[2]**
**[1]Department of Hygiene, FPH, MU-Plovdiv**
**[2]Department of Health Care Management, FPH, MU-Plovdiv**

**Abstract**: Medical students are considered as a potentially higher risk population for mental health disorders related to the COVID-19 pandemic. The **aim** of the present study is to assess psychological distress and its consequences among medical students during the COVID-19 outbreak. **Materials and methods:** The study group consists of 97 third-year medical students trained in English attending Medical University Plovdiv. Males are the majority (n=57, 58.8%), the mean age is 23.4 years (SD=3.2). The respondents are completed the questionnaire about their demographic characteristics, lifestyle and Medical Student Stressor Questionnaire. Statistical analyses are performed using SPSS v.19.0. **Results:** Among the students 12.4% (n=12) report psychological distress. One-third of them (n=36, 37.1%) report moderate to critical stress levels. Students who show low physical activity during the quarantine are more likely to be female ($\chi^2$=9.103, P=0.03) and at higher stress levels ($\chi^2$=7.901, P=0.005) compared with those who do not show distress. Most of half of the students (n=77, 79.4%) do not feel happy, every third of the students (n=29, 29.9%) do not have good expectations for the future and 17.5% (n=17) of the participants consider dropping out of the university. Smoking among medical students increases to 20.6% (n=20) during the COVID-19 pandemic. It is found that 15.5% (n=15) of the respondents use alcohol excessively and 17.5% (n=17) of them increase alcohol consumption. The prevalence of substance use among participants is 13.4% and these students are more likely to experience distress ($\chi^2$=4.687, P=0.03). **Conclusion:** Based on the present study, we conclude that the medical students trained in English experience distress during the COVID-19 outbreak.
**Key words:** COVID-19, distress, medical students

**Въведение**

Редица проучвания сочат, че медицинското образование може да бъде причина за психологически дистрес сред студентите [1,2,3]. Като основни фактори се цитират ежедневната емпатия към пациентите [4], липсата на сън, намалената физическа активност, финансовите проблеми [5], вербалното, психическо или физическо насилие над тях [6]. Впоследствие нормалният им ритъм на живот се влошава, водейки до умора, неспособност

за концентрация или раздразнителност [7]. Дистресът може да се прояви като тревожност, депресия или развитие на бърнаут синдром [3,8,9].

При пандемичното разпространение на новия тип коронавирус, причиняващ COVID-19, студентите по медицина се очертават като потенциално рискова група за развитие на психични разстройства [10,11]. Установено е, че заболяването е пряко свързано с психологическия дистрес, вследствие на което те разгръщат комплекс от симптоми, акцентиращи засягане на менталното здраве [1,12,13,14,15].

В началото на март 2020г. правителството на България определя строга политика за ограничаване разпространението на вируса чрез мащабни социални ограничения. В областта на образованието се прилага обучение от дома, осъществявано онлайн чрез различни платформи. Медицински университет-Пловдив изключително бързо реагира, въвеждайки обучение в електронна среда. Чуждестранните студенти се завърнаха по родните си места, спазвайки строги мерки на изолация. Въздействието на страха от заразяване, липсата на социални контакти, влошеното финансово състояние на семействата им, хиподинамията и проблемите с новия начин на обучение доведе до засегяне на психичното им здраве[16,17,18].

**Целта** на проучването е да се установи наличие на дистрес и последствията от него сред студенти по медицина, обучавани на английски език в условия на пандемия от COVID-19.

**Материал и методи**

Проучването се проведе в електронна среда по време на активен учебен процес през летния семестър на академичната 2019/2020 година. Доброволно участваха 97 студенти от трети курс по медицина, обучавани на английски език, МУ-Пловдив. Основният инструмент за събиране на първичната информация е разработена за целта анкетна карта, систематизирана в 3 части. Първата част включва структуриран въпросник, събиращ социално-демографска информация от студентите. Втората част от картата съдържа въпроси, групирани в 6 области за проучване на стресовите фактори – Въпросник за стресори при студенти по медицина (Medical Student Stressor Questionnaire-MSSQ) [19]. Третата част се състои от въпроси, свързани с начина на живот на студентите, характеризиращ храненето, физическата активност, дневния режим, вредните навици, удовлетвореността от обучението.

За статистическа обработка на резултатите е използван програмен пакет SPSS V.19.0. За ниво на статистическа значимост е прието $p<0.05$ и интервал на доверителност 95%. Използвани са дескриптивна статистика (средна стойност и стандартно отклонение), хи-квадрат и корелационен анализи.

**Резултати и обсъждане**

В проучването взеха участие 97 студенти, които съставляват 38.3% от целия трети курс по медицина, обучавани на английски език (n=253). От изследвания контингент мъжете са 58.8% (n=57) като средната възраст на респондентите е 23.4±3.2г. Преобладаващата част от студентите не са семейни – 93.8% (n=91).

При 12.4% (n=12) от медиците се установи наличие на дистрес, като всеки трети (n=36, 37.1%) изпитва средни до високи нива на стрес от началото на социалната изолация. Подобни резултати се съобщават и в проучвания, проведени в Китай [13], Франция [12], Сирия [1], България [3]. В систематичен обзор на Dyrbye и сътр. [9] са посочени 5 проучвания, сравняващи психичното здраве между студентите по медицина и общото население, като психологическият дистрес е със значимо по-висока честота сред студентите медици.

Wang установява, че през първите две седмици след въвеждането на карантина за ограничаване разпространението на COVID-10, жените изпитват по-високи нива на стрес, тревожност и депресия в сравнение с мъжете [20]. В настоящето проучване не се установи статистически значима разлика в нивата на стрес между мъжете и жени студенти.

Острото или хронично недоспиване често се среща сред студенти от медицински специалности, поради голямата им разностранна заетост. В критични ситуации, подобни на пандемията от COVID-10, се налага реорганизиране на академичните занимания и навици, което пряко засяга продължителността на съня. При изследваните студенти се установи крайна недостатъчност на продължителността му. Средната продължителност на съня на респондентите е само 6.79±1.64 часа, като не показва статистическа значимост върху развитието на дистрес.

Преди налагането на социалната изолация по-голямата част от студентите медици, участващи в настоящето проучване, са били физически активни (n=63, 64.9%). Но с ограничаване на престоя им на открито, по-продължителното време на използване на мобилни устройства и компютри, те стават и по-малко активни. Установи се, че жените са сигнификантно по-малко физически активни от мъжете по време на карантинния период ($\chi^2$=9.103, P=0.03). Физическата активност на респондентите е в пряка зависимост от наличието на дистрес сред тях ($\chi^2$=7.901, P=0.005). Подобни са резултатите, получени и от други автори [21,22].

Непрекъснатото разпространение на заболяването COVID-19, строгите мерки на изолация, рискът от заразяване и/или смърт от новата вирусна инфекция, проблемите, свързани с онлайн обучението, липсата на междуличностни отношения, финансовите проблеми засягат психическото здраве на студентите [14,16,22]. В настоящето проучване повече от половината участници (n=77, 79.4%) не се чувстват щастливи, въпреки че са у дома с близките си. Всеки трети (n=29, 29.9%) не е с добри очаквания за бъдещето си, 16.5% (n=16) не са доволни от избора си на специалност и 17.5% (n=17) от участниците се замислят за отказ от следването си.

Една трета от студентите (n=30, 30.9%) с прояви на дистрес съобщават, че пушат цигари, като 20.6% (n=20) от тях са увеличили броя на изпушените цигари по време на пандемията от COVID-19. Повече от 4 пъти в седмицата алкохол консумират 15.5% (n=15) от студентите медици, като 17.5% (n=17) от тях са увеличили приема от стартирането на социалната изолация. Не се установява статистически значима разлика в приема на алкохол между мъже и жени. От студентите 13.4% приемат психоактивни вещества за справяне с академичните отговорности и за преодоляване на негативите от наложената карантина. Тази тенденция е в силна положителна връзка с развитието на дистрес ($\chi^2$=4.687, P=0.03). Увеличеният брой изпушени цигари (r=0.32, P=0.01) и употребата на алкохол (r=0.42, P=0.001) сигнификатно корелират с приема на психоактивни медикаменти.

**Заключение**

Студентите по медицина, обучавани на английски език по време на пандемия от COVID-19, са с прояви на психологически дистрес.

Проучването има някои ограничения. Респондентите са само студенти по медицина от трети курс и то само тези, обучавани на английски език. Това изключва възможността за генерализиране на получените резултати. Проучването е срезово, проведено в рамките на последните 15 дни от месец април, което е един месец от въвеждането на обучение в електронна среда. Също така не е отчетено влиянието на лични събития като смърт, болест в семейството, финансови проблеми, като причина за дистрес.

**Литература**

1. Al Saadi T., Addeen S.Z., Turk T., Abbas F., Alkhatib M. (2017). Psychological distress among medical students in conflicts: a cross-sectional study from Syria. BMC Medical Education, 17:173.
2. Dyrbye L.N., Thomas M.R., Shanafelt T.D. (2005). Medical student distress: causes, consequences, and proposed solutions. Mayo Clin Proc., 80:1613–22.
3. Георгиева Е., Пешева П. (2014). Проучване стреса и депресията при студенти по медицина. Списание MD.
4. MacLeod R.D., Parkin C., Pullon S., Robertson G. (2003). Early clinical exposure to people who are dying: learning to care at the end of life. Medical Education, 37:51–8.

5. Wolf T.M., Faucett J.M., Randall H.M., Balson P.M. (1988). Graduating medical students' ratings of stresses, pleasures, and coping strategies. Journal of Medical Education, 63:636–42.
6. Silver H.K., Glicken A.D. (1990). Medical student abuse. Incidence, severity, and significance. JAMA. 263:527–32.
7. APA: How stress affects your health. American Psychological Association (APA); 2013.
8. Dahlin M., Joneborg N., Runeson B. (2005). Stress and depression among medical students: a cross-sectional study. Medical Education, 39(6): 594-604.
9. DyrbyeL., Thomas M., ShanafeltT. (2006). Systematic review of depression, anxiety and other indicators of psychological distress among U.S. and Canadian medical students. Acad Med, 81(4): 354-373.
10. Lai J., Ma S., Wang Y.et al. (2020). Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. JAMA Network Open, 3(3), e203976.
11. Liu Z., Han B., Jiang R. et al. (2020). Mental health status of doctors and nurses during COVID-19 epidemic in China. SSRN Electronic Journal.
12. Husky M.M., Kovess-Masfety V., Swendsen J.D. (2020). Stress and anxiety among university students in France during COVID-19mandatory confinement. Comprehensive Psychiatry, 102:152191.
13. Li Y., Wang Y., Jiang J., Valdimarsdóttir U.A., Fall K., Fang F., Song H., Lu D., Zhang W. (2020). Psychological distress among health professional students during the COVID-19 outbreak. Psychological Medicine, 1–3.
14. Nania T., Dellafiore F., CarusoR., Barello S. (2020).Risk and protective factors for psychological distress among Italian university students during the COVID-19 pandemic: The beneficial role of health engagement. Internationa Journal of Social Psychiatry, 1-2.
15. Sasikala T., Sahoo S., Lakshmanna N. (2020). Effect of COVID-10 crisi on medical students. International Journal of Research in Medical Sciences, 8(7): 2714-2715.
16. Irawan A.W., Dwisona, Lestari M. (2020). Psychological impacts of students on online learning durind the pandemic COVID-19. KONSELI: Jurnal Bimbingan dan Konseling (E-Journal), 07(1): 53-60.
17. Kilova K., Stoyanova R. (2016). Student's Opinion on the Use of Information System for Assessing and Monitoring the Quality of Education at the Medical University – Plovdiv. Knowledge - International Journal, 15(2): 849-852.
18. Китова Т., Килова К. (2020). Качество дистанционного обучения Пловдивского медицинского университета в условиях пандемии КОВИД-19. Сборник тезисов международная онлайн-конференция: Современные вызовы медицинского образования в условиях пандемии: опыт быстрых решений и стратегические инициативы, Караганда, Казахстан, 46-48.
19. Muhamad S.B. Yusoff, Ahmad F.A.Rahim, Mohd J. Yaacob (2010). The development and validity of the Medical Student Stressor Questionnaire (MSSQ), ASEAN Journal of Psychiatry, 11(1). Available online at **http://www.aseanjournalofpsychiatry.org/oe11105.htm**
20. Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., Ho C.S., Ho R.C. (2020). Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. International Journal of Environmental Research and Public Health, 17(5): 1729.
21. Brazendale K., Beets M.W., Weaver R.G. et al. (2017). Understanding differences between summer vs. school obesogenic behaviors of children: the structured days hypothesis. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity, 14(1): 100.
22. Xiao C. (2020). A novel approach of consultation on 2019 novel coronavirus (COVID-19)-related psychological and mental problems: structured letter therapy. Psychiatry Investigation, 17(2): 175.

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

# ПРОТИВОВЪЗПАЛИТИЕЛНО ДЕЙСТВИЕ НА РАСТЕНИЯ ОТ РОДА SIDERITIS. ОБЗОР

**Николай Янчев, Делян Делев**
**Катедра „Фармакология и клинична фармакология“,**
**Медицински Университет Пловдив, Бул.„Васил Априлов“ 15 А,**
**Пловдив 4002, България**

# ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF PLANTS FROM THE GENUS SIDERITIS. A REVIEW

**Nikolay Yanchev, Delian Delev**
**Department of Pharmacology and Clinical pharmacology,**
**Medical University Plovdiv, 15 A"Vasil Aprilov" Blvd.,**
**4002 Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract**

**The biological taxonomy mentions more than 100 plants of the genus *Sideritis*, and their distribution covers a wide geographical range, from Morocco through the Mediterranean and the Balkans to East Asia and China. In recent years, there has been an increasing interest in these plants and they are often found in the composition of food supplements, beverages, cosmetic products. Collected and used as herbs since antiquity, representatives of this genus have applied in the ethnopharmacology for various indications, many of which are accompanied by inflammation. The composition of biologically active substances differs significantly from species to species, but in almost all of them a number of diterpenes, polyphenols, flavonoids, iridioids, organic acids are found, and most are characterized by a strong antioxidant activity.**

**The purpose of this review is to summarize and compare the results of studies and experiments showing the pronounced anti-inflammatory activity of extracts from different species of the genus *Sideritis*, as well as isolated substances from their composition as monopreparations.**

**Presenting a number of papers with various in vivo and in vitro methods, the authors seek to create a scientific basis that explains the ethnopharmacological use of plants of the genus *Sideritis* and emphasize their potential for further work in the development of therapeutic products for the treatment of many diseases.**

**Keywords: sideritis, polyphenols, anti-inflammatory, paw edema**

В биологичната таксономия се споменават повече от 100 растения от рода *Sideritis*, като разпространението им обхваща широк ареал, от Мароко през Средиземноморието и Балканите до източна Азия и Китай [1]. През последните години се наблюдава все по-интензивиран интерес към тези растения и те се откриват все по-често в композицията на хранителни добавки, напитки, козметични продукти. Събирани и използвани като билки от древността, представители на този род се прилагат в етнофармакологията за различни индикации, много от които са придружени с възпаление. Съставът от биологично активни вещества се различава значимо при отделните видове, но при почти всички се откриват редица дитерпени, полифеноли, флавоноиди , иридиоиди, органични киселини, Такива са например сидерол и сидероксол, лабданови и енткауранови деривати, апигенин, лутеолин, актеозид, деривати на фенилкарбоновата и фенилпропановата киселина, както и карвакрол и гераниол в състава на етеричното масло. [2,3] Почти всички видове се характеризират с изразени антиоксидантни свойства [4].

Целта на настоящия обзор е да обобщи и съпостави резултати от изследвания и експерименти, показващи изявената противовъзпалителна активност на екстракти от различни видове от рода *Sideritis*, както и на изолирани от състава им вещества като монопрепарати.

Winter et al представят през 1962 класическият модел на акутно възпаление с оток на задна лапа на гризачи [5]. Етаблираният оттогава експеримент предвижда инжектиране на 1 до 3 процента карагийн и последващо измерване на обема на лапата посредством плетизмометър или измерване дебелината на лапата. Като референтни субстанции се използват класически НСПВС.

Таблица 1. предоставя компилирани резултати от трудове по метода от редица испански, италиански, гръцки , сръбски колективи, работили с липо- и хидрофилни екстракти от различни видове *Sideritis* [6,7,8], както отдлени фракции [9] от химичния им профил. Проведени са и изследвания с изолирани субстанции от състава – флавоноиди, иридоиди и дитерпени.[10,11]. Akcos et al. установяват висока противовъзпалителна активност на фенил-пропаноидните гликозиди лавандулифолизозид, мартинозид, вербаскозид и левкосептозид А, отделени от водни екстракти на *Sideritis Lycia* [12].

Наблюдава се устойчива повторяемост на резултатите и редукция на отока между 30 и 50 %, уточнявайки, че тези резултатит са получени след втория час на инжектирането на карагийн. Смята се, че в ранната фаза на противовъзпалителният отговор (в рамките на първия час след инжектирането на карагийн) се освобождават много вазоактивни вещества (например хистамин, 5-хидрокситриптамин, брадикинини и простагландини). Втората фаза на отговора е свързана с неутрофилната инфилтрация, както и с поддържането на производството на метаболити на арахидонова киселина. Във втората фаза на острото възпаление активираните клетки произвеждат и голямо количество свободни радикали, които допълнително могат да повредят възпалената тъкан [13]. Така е логично е и предположението, че флавоноидите и феолкарбоновите киселини, предотвратявайки неутрофилната инфилтрация във възпалената зона и неутрализирайки свободни радикали, действат като противовъзпалителни средства.

Таблица 1.

| **Колектив** | **Резултат** | **Вещество** | **Година** | **Вид** |
|---|---|---|---|---|
| De las Heras et al | Около 40 % Сравним с фенилбутазон на 42 час | Дитерпеноид Борхатриол Флавоноид Хиполатеингликозид | 1993 | *Sideritis javalamrensis* |
| Y. Akcoş | Около 40% за воден, хексан, хлороформ екстракт | Мартинозид, Леикосцептозид Лавандулифолиозид | 1999 | *Sideritis lycia* |
| Godoy et al | Около 50 % сравним с индометацин | Липидна фракция Мастни киселини | 2000 | *Sideritis javalambrensis* |
| M. Hernández-Pérez | 30-40 % (сравним с индометацин, ибупрофен) | Каурен деривати дитерпени | 2004 | *Sideritis candicans* |
| Menghini et al | 30 % за полярни и аполярни фракции | Флавоноид деривати | 2005 | *Sideritis syriaca* |
| Küpeli et al | 40 % сравним с индометацин за различни екстракти и монопрепарати | Актеозид, изоскутелареин | 2007 | *Sideritis stricta* |
| Tadic et al | Около 50 % сравним с индометацин | Апигенин Лутеолин, Органични киселини | 2011 | *Sideritis scardica* |
| Navarro et al | 30-40 % | Дитерпеноид Андалусол | 2014 | *Sideritis foetens* |

Таблица 2. обобщава резултати от други методи, показващи антитинфламаторната активност на растенията от рода *Sideritis*.

Таблица 2.

| **Колектив** | **Експеримент** | **Резултат** | **Вещество** | **Година** | **Вид** |
|---|---|---|---|---|---|
| Godoy et al | Хистаминолиберация от мастоцити на плъх | 50 % при стимулация с 48/80 и 30 при Са йонофор | Липидна фракция, Мастни киселини | 2000 | *Sideritis javalambrensis* |
| Godoy et al | Тетрадеканоилформолацетат медииран оток на ухо при мишки | Около 40% редукция Редукция на миелопероксидазна активност 50 % | Липидна фракция, Мастни киселини | 2000 | *Sideritis javalambrensis* |
| Bas et al | Инхибиране на 5 – липоксигеназа и активност на еластаза | сигнификантно инхибиране на левкотриен B4 чрез 5-липоксигеназа | Деметилобилетин | 2006 | *Sideritis tragorigan um* |
| Charami et al | Инхибиране на Хем-протеин зависима липидна деградация | 77% инхибиране | Актеозид | 2008 | *Sideritis perfoliata* |
| Axiotis et al | Инхибиране на активността на тирозиназа | 20 % (50 % референтна субстанция коиикова киселина | Кауренови дитерпени, етерично масло | 2020 | *Sideritis spileya* |

Bas et al описват сигнифакнтно инхибиране на LT B4 чрез 5-LOX (лизатни клетки) от 57% при съшевременнен слаб ефект върху циклооксигеназата [14]. Това се потвърждава и от друг колектив, който насочва вниманието към способноста Актеозид като антиоксидант да фунгира като лиганд за железният атом в активното гнездо на LOX [15].

Етерично масло от *Sideritis spileya* е документирано като способно да инхибира тирозиназата, ензим, играещ критична роля в биосинтеза на меланин в меланоцитите и считан за ключов ензим в оцветяването на кожата, както и еластазата. Това представлява интерес при третирането на различни възпалителни механизми и процеси в кожата и сугестира евентуално приложение в козметиката [16]

.

Godoy et al описват инхибиране на хистаминолиберацията от стимулирани с липидна фракция на *Sideritis javalambrensis* клетки. Същият екип наблюдава и редукция на тетрадеканоилформолацетат медииран оток на ухо при мишки , както и намаляване на миелопероксидазната активност с 50 % като маркер за неутрофилна ифилтрация. [9]

Така, натрупаните през последните десетилития резултати подкрепят неспиращия интерес към растенията от рода *Sideritis* и мотивират изследването на приложението им и при други индикации, което обяснява и редицата трудове, изследващи невропротективно, антулцерогенно, антидементивно, антиноцецептивно действие.

Библиография

[1] Aneva, I. et al. “Genus Sideritis, section Empedoclia in southeastern Europe and Turkey – studies in ethnopharmacology and recent progress of biological activities.” DARU Journal of Pharmaceutical Sciences 27 (2019): 407-421

[2] Todorova M, Trendafilova A (2014) Sideritis scardica Griseb., an endemic species of Balkan peninsula: Traditional uses, cultivation, chemical composition, biological activity. J Ethnopharmacol 152, 256–265

[3] González-Burgos E, Carretero ME, Gómez-Serranillos MP. Sideritis spp.: uses, chemical composition and pharmacological activities--a review. *J Ethnopharmacol*. 2011;135(2):209-225. doi:10.1016/j.jep.2011.03.014

[4] Tunalier, Z. & Kosar, Müberra & Öztürk, Nilgün & Baser, K. Husnu Can & Duman, H. & Kırımer, Neşe. (2004). Antioxidant Properties and Phenolic Composition of Sideritis Species. Chemistry of Natural Compounds. 40. 206-210.10.1023/B:CONC.0000039124.83109.ac

[5] Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1962;111(3):544-547. doi:10.3181/00379727-111-27849

[6] de las Heras B, Vivas JM, Villar A. Anti-inflammatory activity of Sideritis javalambrensis extracts. J Ethnopharmacol. 1994 Jan;41(1-2) 15-17. doi:10.1016/0378-8741(94)90053-1. PMID: 8170155

[7] Menghini L, Massarelli P, Bruni G, Menghini A. Preliminaryevaluation on anti-inflammatory and analgesic effects of Sideritis syriacaL. herba extracts. J Med Food. 2005;8:227–31

[8] Hernández-Pérez, M & Sánchez-Mateo, Candelaria Del Carmen & Montalbetti-Moreno, Y & Rabanal, Rosa. (2004). Studies on the analgesic and anti-inflammatory effects of Sideritis candicans Ait. var. eriocephala Webb aerial part. Journal of ethnopharmacology. 93. 279-84. 10.1016/j.jep.2004.03.044

[9] Godoy, A & Heras, Beatriz & Vivas, Jaenzy & VILLAR, Angel. (2000). Anti-Inflammatory Properties of a Lipid Fraction Obtained from Sideritis javalambrensis.. Biological & pharmaceutical bulletin. 23. 1193-7. 10.1248/bpb.23

[10] Navarro A, de las Heras B, Villar AM. Andalusol, a diterpenoid with anti-inflammatory activity from Siderits foetens Clemen. Z Naturforsch C J Biosci. 1997;52(11-12):844-849. doi:10.1515/znc-1997-11-1219

[11] Küpeli E,Şahin P, Yeşilada E, Calis I, Ezer N.In vivo anti-inflammatory and antinociceptive activity evaluation of phenoliccompounds from Sideritis stricta. Z Naturforsch. 2007b;62c:519–25

[12] 1193Akcos Y, Ezer N, Çalisİ, Demirdamar R, Tel BC. Polyphenoliccompounds ofSideritis lyciaand their antiinflammatory activity.Pharm Biol. 1999;37:118

[13]. TadićVM, Jeremic I, Dobric S, Isakovic A, Markovic I, TrajkovicV, et al. Anti-inflammatory, gastroprotective, and cytotoxic effectsofSideritis scardicaextracts. Planta Med. 2012b;78:415–2

[14] Bas, Esperanza & Recio, Maria & Giner, Rosa & Máñez, Salvador & Cerdá-Nicolás, Miguel & Rios, Jose-Luis. (2006). Anti-Inflammatory Activity of 5- O -Demethylnobiletin, a Polymethoxyflavone Isolated from Sideritis tragoriganum. Planta medica. 72. 136-42. 10.1055/s-2005-873191.

[15] Charami MT, Lazari D, Karioti A, Skaltsa H, Hadjipavlou-LitinaD, Souleles C. Antioxidant and antiinflammatory activities ofSideritis perfoliatasubsp.perfoliata(Lamiaceae). Phytother Res.2008;22:450–4

[16] Axiotis E, Petrakis EA, Halabalaki M, Mitakou S. Phytochemical Profile and Biological Activity of Endemic Sideritis sipylea Boiss. in North Aegean Greek Islands. Molecules. 2020;25(9):2022. Published 2020 Apr 26. doi:10.3390/molecules25092022

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

# РАЗПРОСТРАНЕНИЕ И УПОТРЕБА НА БЯЛА БРЕЗА (BETULA PENDULA, ROTH)

**Димитър Пенков, Маргарита Касърова**
**Фармацевтичен факултет, Медицински Университет – Пловдив, Пловдив, България**

# DISTRIBUTION AND USE OF SILVER BIRCH (BETULA PENDULA, ROTH)

**Dimitar Penkov, Margarita Kassarova**
**Faculty of Pharmacy, Medical University - Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria**

***Abstract***

Modern phytotherapy is a successful combination of the traditional knowledge about the use of medicinal plants and modern scientific approach to the detailed study of the composition and mechanisms of action. The interest in the therapy with pharmaceutical products derived from medicinal plants grew exclusively in the second half of the last century, for a number of reasons. They are a rich source of biologically active substances, offering potential opportunities for the development of new drugs. In addition, they show good tolerance by the human body and the absence (or much less frequent manifestation) of side effects, compared to synthetic products.

Products containing extracts from different parts of white birch (Betula pendula, Roth) are known and used in traditional medicine and phytotherapy in various forms. The diuretic action as well as the beneficial effect of alcoholic extracts from the buds, leaves and bark in chronic eczema and other skin diseases are well known and described. Birch tar is included in a number of ointments with pronounced antiseptic and keratolytic action. This review covers some aspects of the broad therapeutic potential of birch products, with emphasis on birch leaves, their chemical composition and some of the effects of derivative products, such as anti-inflammatory, antiproliferative, cytotoxic, antioxidant and others.

***Въведение***

Съвременната фитотерапия представлява успешно съчетание на традиционното знание за употребата на лечебните растения и съвременния научен подход за детайлното проучване на състава и механизмите на действие. Интересът към терапията с фармацевтични продукти, получени от лечебни растения нараства изключително през втората половина на миналия век поради редица причини. Те са богат източник на

биологично активни вещества, предлагайки потенциални възможности за разработване на нови лекарствени продукти. Освен това показват добра поносимост от страна на човешкия организъм и липса (или много по-рядката проява) на нежелани лекарствени реакции, в сравнение със синтетичните продукти.

За редица вещества от растителен произход е известно, че оказват положително въздействие върху общото здраве на организма, играят важна роля при предотвратяване развитието на някои заболявания, особено свързани с оксидативния стрес, спомагат за превенция при неопластични заболявания и редица други. Продукти, съдържащи екстракти от различни части на бялата бреза (*Betula pendula* Roth) са познати и се прилагат в традиционната медицина и фитотерапията под различни форми.

### *Разпространение и употребата на листата от бреза*

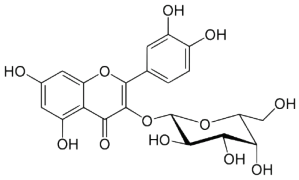
Бялата бреза (*Betula alba*, *Betula pendula*, Betulaceae) произхожда от умерено студените северни области на Европа, Мала Азия, Кавказ и Сибир. Лечебните свойства на различни продукти, съдържащи екстракти или изсушени листа от бреза са познати от древни времена, в традиционната медицина на различни народи. Откриват се данни за употребата на спиртни и водни извлеци от кората, листните пъпки и листата на бреза. Препарати, съдържащи екстракт от различни части на дървото са употребявани в древна Гърция, Италия, Франция, Румъния и други европейски държави. Различни са мненията по отношение на етимологията на името „Бетула“. Вероятно то произлиза от древната санскритска дума „бурга“ (burga), която означава „дърво, чиято кора е за писане“. Според друга теория, името и идва от галската дума “betu”, която се превежда като „сърце“, или от латинската “betula” (betulla). Известно е, че галите произвеждали битум (катран) от кората на дървото. Английската дума “birch” се среща в подобна форма и във всички германски езици, и се смята, че е свързана със санскритския корен „bharg“ (да блесне, да бъде ярка). Англо-саксонското наименование на брезата е “beorg” или “birce” (S. Bunney, 1993).

Плиний говори за свойствата ѝ да подобрява силата и красотата. Английския лекар, фармацевт и астролог Николас Кулпепер в книгите си “*Culpeper's Complete Herbal*” и “*English Physician Enlarged*” споменава за сок от листа на бреза, който се пие в продължение на няколко дни и “надробява” камъните в бъбреците и пикочния мехур (Culpeper, 1995). За използването на брезови пъпки като пикочогонно средство се споменава и в "Руски медицински вестник" от 1834 г. Швейцарския лекар и учен Албрехт фон Халер (1708 - 1777) описва потогонното и диуретично действие на сока от бреза. В Китай, чай от бреза се използва за облекчаване на главоболие, ревматични болки и възпаление от различно естество. В днешно време, екстракта от листа на бреза се използва за поддържаща терапия при бактериални инфекции на пикочните пътища, пясък в бъбреците и за увеличаване количеството на отделената урина. Комитета по растителни лекарствени продукти към Европейската агенция по лекарствата (*EMA, Committee on Herbal Medicinal Products 573240/2014*) определя „Birch leaf” като общото наименование на листата от дървото *Betula pendula* Roth и/или *Betula pubescens* Ehrh. или хибриди от двата вида.

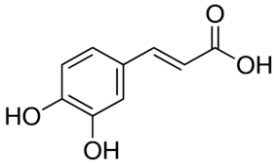
### *Химичен състав на листата от бреза*

В редица проучвания е установено, че брезовите листа съдържат флавоноидни гликозиди, в концентрация 1 - 3,5%, основно хиперозид и някои кверцетин гликозиди (кверцетин 3-О-глюкуронид, кверцетин 3-О-рамнозид), както и гликозиди на кемпферола и мирицетина (Keinänen and Julkunen, 1996; Ossipov et al., 1996; Hänsel et al., 2010). Наред с другите фенолни съединения се откриват и 3,4-дихидроксипропиофенон 3 глюкозид, кафеена киселина, хлорогенна киселина (Keinänen and Julkunen, 1996; Ossipov et al., 1996),

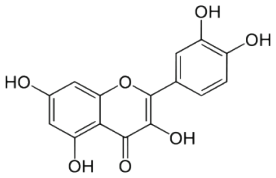
както и лигнани, диарилхептаноиди, тритерпенови алкохоли и малонилови естери от дамаранов тип (Wang and Pei, 2000; Hilpisch et al., 1997; Hänsel and Sticher, 2010) (Фигура 1).



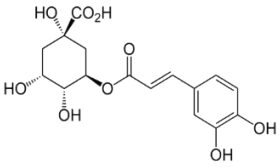
А) Хиперозид



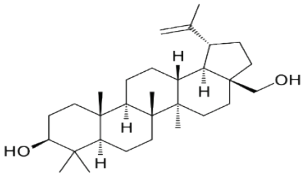
Б) Кверцетин



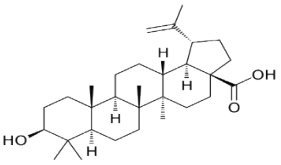
В) Кафеена киселина



Г) Хлорогенова киселина



Д) Бетулин



Е) Бетулинова киселина

*Фигура 1. Структура на някои от биологично активните вещества в листата от бреза.*

Kavelenova и съавт. изучават сезонната динамика на водоразтворимите феноли в листата от *Betula pendula* в променливата градска среда и в различни метеорологични условия, по време на вегетационния период. Максимално съдържание на феноли се наблюдава в началото на май с преход към по-ниски нива в средата на юли и отново повишаване в края на лятото и есента. През по-сухи години се наблюдава тенденция за намаляване на съдържанието на феноли (Kavelenova et al., 2001). Carnat и съавт. анализират съдържанието на флавоноиди в изсушени листа от *Betula pendula* (14 партиди) и *Betula pubescens* (3 партиди). И при двата вида, те откриват съответно: общи флавоноиди 3,29% и 2,77%, хиперозид 0,8% и 0,77%, галактозил 3-мирицетол 0,37% и 0,18%, глюкуронил 3-кверцетол 0,25% и 0,36% и кверцетин 0,12% и 0,14%. Нивата на флавоноидите са по-високи в младите, в сравнение със старите листа от *Betula pendula* (Carnat et al., 1996).

Европейска фармакопея 9 дефинира „Birch Leaf" (Betulae folium), като „цели или надробени изсушени листа на *Betula pendula* Roth и/или *Betula pubescens* Ehrh., както и хибриди от двата вида". Те трябва да съдържат не по-малко от 1,5 % флавоноиди, изразени като хиперозид ($C_{21}H_{20}O_{12}$), отнесено към изсушената дрога.

***Противовъзпалителна активност***

Известна е употребата на извлеци от различни части на бреза (пъпки, кора, листа) поради тяхната противовъзпалителна активност. Вземайки под внимание факта, че екстрактът от листа на бреза се използва в традиционната медицина за подобряване на състоянието при ревматоиден артрит и остеоартрит, Grundemanna и съавт. проучват ефекта на воден екстракт от листата на бреза Betula folium D3 Abnoba, batch-no 706 A41 (Abnoba GmbH, Pforzheim, Germany) върху лимфоцитите, при възпалителен процес. Екстрактът, с високо съдържание на хиперозид, кверцитин-О-хексорунид, авикуларин и кверцетин (535±22, 358±15, 162±6 и 70±3 ng/ml, респективно) показва дозо-зависим ефект (40–160

μg/mL), като блокира растежа и клетъчното делене, само при активираните Т-лимфоцити. При тези концентрации, редуцирането на клетъчната пролиферация на мононуклеарните периферни кръвни клетки се дължи на апоптоза, като почти същото е и при CD4+ и CD8+ лимфоцитната субпопулация. Данните ясно показват, че в сравнение с Метотрексат и детергента Triton-X 100, използвани като положителни контроли за индуциране на апоптоза и некроза, екстрактът от листа на бреза предизвиква главно апоптоза, и се откриват само малка част некротични клетки (Grundemanna et al., 2011).

Dehelean и съавт. прилагат нов екстрактивен метод (комбинация на два органични разтворителя: етанол и пропанол и последваща Soxhlet екстракция) с цел получаване на екстракт с максимално количество биологично активни вещества *(Dehelean et al., 2012).* Те използват кора на бреза *(*Betula pendula) и изследват антипролиферативната и противовъзпалителна активност на получения екстракт с високо съдържание на пентацикличните тритерпени бетулин (повече от 90%) и бетулинова киселина. *In vivo* изследването на антиинфламаторния ефект на екстрактите върху TPA- индуциран модел на възпаление в мишки убедително показва, че изследваните екстракти имат противовъзпалителен ефект, сравним с този на индометацин. Мощното противовъзпалително действие на екстракта се обяснява от авторите не само с високото съсдържание на бетулин, но и на целия комплекс от БАВ, макар и в много по-ниски концентрации.

***Антипролиферативна и цитотоксична активност***

Многобройни проучвания показват, че бетулин притежава широк спектър от биологични и фармакологични свойства, проявявайки антибактериално и противогъбично действие, както и антивирусна активност. Въпреки това, противораковият и химиопрофилактичен потенциал на бетулина са във фокуса на изследователите и предизвикват най-голямо внимание. Бетулин инхибира растежа на раковите клетки. Цитотоксичният му и антипролиферативен потенциал са изследвани върху различни туморни клетъчни линии, първични култури и ракови ксенографски модели (Król et al., 2015). Бетулина проявява своята антипролиферативна активност в много широки граници, в зависимост от типа на раковите клетки: от слабо инхибиране на клетъчната пролиферация до мощно такова действие (напр. при човешките невробластомни *SK-N-AS*). За някои от клетъчните линии прави впечатление, че различните авторски колективи получават за $IC_{50}$, стойности вариращи в широк диапазон. Бетулиновата киселина предизвиква апоптоза и тя е свързана с действието ѝ върху митохондриите, последващо освобождаване на цитохром С и индуциране на реактивни кислородни радикали (ROS) (Yamashita et al. 2002; Tan Y et al. 2003). Тя е широко изследвана в миналото по отношение на нейните антитуморни ефекти. Бетулинът е неин прекурсор и до скоро информацията за подобно действие по отношение на него бе оскъдна. При *in vitro* изследване върху клетъчните линии *A549* (белодробни ракови клетки) и *Hela* (карцином на шийката на матката) Mullauer и колектив установяват, че бетулин индуцира апоптоза по механизъм, сходен с този на бетулиновата киселина (Mullauer, Kessler et al. 2009). Ефектът на апоптоза настъпва по-бързо, но изисква по-висока концентрация от бетулин в сравнение с този при бетулиновата киселина. Интерес представлява фактът, който авторите установяват, че апоптотичният ефект на бетулин е по-силно изразен в присъствие на холестерол. Подобен резултат не е установен за бетулиновата киселина.

***Антиоксидантна активност на екстрактивни производни от Belula Pendula***

Свободните радикали могат да бъдат генерирани, като част от нормалния жизнен метаболизъм в човешкия организъм. Повишеното производство на някои високо реактивни

радикали и понижените нива на антиоксиданти в организма може да доведат до клетъчна смърт и тъканни увреждания (Valko *et al.,* 2007). Множество данни в литературата потвърждават ролята на свободните радикали в патогенетичния механизъм на редица заболявания, като атеросклероза, захарен диабет, туморни образувания, исхемична болест на сърцето, невродегенеративни заболявания и др. Приемането на антиоксиданти и повишаването на естествените антиоксидантни защитни сили на организма дава възможност да се намали риска или да се предотврати развитието на някои хронични заболявания (Young *et al.*, 2001; Cook and Samman, 1996; Kumpulainen and Salonen, 1999). Raudonė и колектив получават сухи екстракти от листа на бреза, получени чрез разпръсквателно сушене и лиофилизиране (Raudonė et al. 2014). Те определят хиперозид и хлорогенова киселина като маркери за количествен контрол на фенолното съдържание на сухите екстракти. Направените от тях изследвания не установяват значителни разлики в качеството на сухите екстракти, получени по двата метода по отношение на съдържание на БАВ и антиоксидантен профил. Двете вещества – хиперозид и хлорогенова киселина притежават мощна феро-редуцираща активност.

За наличните в екстракта от бреза пентациклични тритерпени бетулин и бетулинова киселина, както и флавоноидите рутин, кверцетин и хиперозид са публикувани множество данни, показващи тяхната добра антиоксидантна активност (Zhang *et al.,* 2015; Adesanwo *et al.,* 2013).

***Антимикробна активност***

Редица авторски колективи са проучвали антимикробната активост на екстракти от различи видове бреза. В свое проучване Acquaviva и съавт. си поставят за цел да оценят антимикробния и антиоксидантен ефект на екстракт от листата на *Betula aetnensis*. Екстрактът е изследван върху 14 Грам-положителни клинични бактериални щамове, 2 ATCC референтни Грам-положителни бактериални щама, 10 Грам-отрицателни клинични и 4 Грам-отрицателни ATCC референтни бактериални щама и антимикробната активност е сравнена с 5 референтни антибиотика – еритромицин, метицилин, пеницилин G, ампицилин и ципрофлоксацин. В проведеното проучване, най-висока чувствителност показва *Streptococcus pyogenes.* Екстракта от бреза показва значителна активност срещу още три бактериални щама - *Haemophilus influenzae* ATCC 49247, *Amp-R1* и *Moraxella catarrhalis* ATCC 25238. Стандартните ATCC щамове на Грам-положителните бактерии са по-чувствителни към действието на екстракта, в сравнение с Грам-отрицателните. (Acquaviva et al., 2012). С цел да се изследва антибактериалният им потенциал, Duric и съавт. получават метанолови екстракти, използвайки различни методи на извличане и различни части на бреза (*Betula pendula*, Roth) – цвят, листа, пъпки, външна и вътрешна кора. Тритерпените бетулин, бетулинова киселина, олеанолова киселина и лупеол за изолирани от външната част на брезовата кора, използвайки методите на колонна хроматография и препаративна тънкослойна хроматография и тяхната антибактериална активност също е изследвана. За оценка на антибактериалният ефект са използвани избрани Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии. Най-добре изразена антибактериална активност показва олеаноловата киселина срещу *Staphylococcus aureus,* изразена като минимална инхибираща концентрация (MIC) от 1.25% и *Bacillus subtilis* – MIC 0.625%. Голяма част от тестваните екстракти показват значителнен антибактериален ефект срещу *S. aureus.* По-ниска е чувствителността на *B. subtilis* и *P. aeruginosa*. Авторите отбелязват, че ефекта на инхибиране е по-силно изразен при Грам-положителните отколкото Грам-отрицателните микроорганизми, което е в съответствие и с други предишни проучвания. *E. coli* показва устойчивост към всички прилагани екстракти (Duric et al., 2013).

Широкото разпространение, сравнително бързия растеж и богатия фитохимичен състав на различните видове от сем. Брезови и в частност Бялата бреза, както и натрупаните

знания за свойствата и употребата им в традиционната медицина определят *Betula pendula* като потенциален източник на редица фитотерапевтични продукти. Стандартизирането на получените извлеци, детайлното проучване на биохимичните и физиологични механизми на действие, предлагането на оптимизирана лекарствена форма, провеждането на предклинични и клинични изпитвания за токсичност, бионаличност и фармакокинетика са част от холистичния подход при разработването на стандартизиран фитотерапевтичен продукт, необходим за изясняването на пълния потенциал на Бялата бреза.

**Литература**


Bunney S. The illustrated encyclopedia of herbs. Their medicinal and culinary uses. Chancellor press, London, UK. 1993.

Culpeper, Nicholas. Culpeper's Complete Herbal: A Book of Natural Remedies of Ancient Ills (The Wordsworth Collection Reference Library). NTC/Contemporary Publishing Company. ISBN. 1995: 1-85: 326-345.

Keinänen M, Julkunen-Tiitto R. Effect of sample preparation method on birch (Betula pendula Roth) leaf phenolics. J Agric Food Chem. 1996: 44(9): 2724-2727.

Hänsel R, Sticher O. Pharmakognosie – Phytopharmazie. 9 th ed. Springer. Heidelberg 2010.

Ossipov V, Nurmi K, Loponen J, Haukioja E, Pihlaja K. High-performance liquid chromatographic separation and identification of phenolic compounds from leaves of Betula pubescens and Betula pendula. J Chromatogr A. 1996: 721(1): 59-68.

Wang S, Pei Y. Review on chemical constituents of Betula L. Shenyang Yao Ke Da Xue Xue Bao. 2000: 17(5): 378-382.

Hilpisch U, Hartmann R, Glombitza KW. New dammaranes, esterified with malonic acid, from leaves of Betula pendula. Planta Med. 1997: 63(4): 347-351.

Hänsel R, Sticher O. Pharmakognosie – Phytopharmazie. 9 th ed. Springer. Heidelberg 2010.

Kavelenova LM, Lishchinskaya SN, Karandaeva LN. Characteristics of water-soluble phenols seasonal dynamics in Betula pendula Roth. leaves in forest-steppe urban environment (case study of Samara). Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya. 2001: (3): 91-96.

Carnat A, Lacouture I, Fraisse D, Lamaison J-L. Standardisation de la feuille de bouleau. Ann Pharm Fr. 1996: 5: 231-235.

Grundemanna C, Gruberb CW, Hertrampfa A, Zehlb M, Koppb B, Hubera R. An aqueous birch leaf extract of Betula pendula inhibits the growth and cell division of inflammatory lymphocytes. Journal of Ethnopharmacology. 2011: 136: 444– 451.

Yamashita YM, Okada T, Matsusaka T, Sonoda E, Zhao GY, Araki K, Tateishi S, Yamaizumi M, Takeda S. RAD18 and RAD54 cooperatively contribute to maintenance of genomic stability in vertebrate cells. EMBO J 2002. 21: 5558–5566.

Mullauer FB, Kessler JH, Medema JP. Betulin is a potent anti-tumor agent that is enhanced by cholesterol. PLoS One. 2009: 4(4):e1. doi:10.1371/journal.pone.0005361.

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007: 39(1):44-84. doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001.

Cook, N.C. and Samman, S. Flavonoids-Chemistry, Metabolism, Cardioprotective Effects, and Dietary Sources. The Journal of Nutritional Biochemistry, 1996: 7, 66-76.

Kumpulainen JT, Salonen JT. Natural Antioxidants and Anticarcinogens in Nutrition, Health and Disease. UK: The Royal Society of Chemistry; 1999: 178–187.

Raudonė L, Raudonis R, Janulis V, Viškelis P. Quality evaluation of different preparations of dry extracts of birch (Betula pendula Roth) leaves. Nat Prod Res. 2014: 28:1645–1648.

Zhang J, Wider B, Shang H, Li X, Ernst E. Quality of herbal medicines: challenges and solutions. Complement.Ther. Med. 2016: 20: 100–106.

Adesanwo JK, Oluwatoyin OM, Obafemi C. Phytochemical Analysis And Antioxidant Activity Of Methanol Extract And Betulinic Acid Isolated From The Roots Of Tetracera Potatoria. Journal of Pharmacy Research 2013: 6(9).

Acquaviva R, Menichini F, Ragusa S, Genovese C, Amodeo A, Tundis R, Loizzo MR Iauk L. Antimicrobial and antioxidant properties of Betula aetnensis Rafin (Betulaceae) leaves extract. Nat Prod Res.2012: 5: 1-5.

Duric K, Kovac-Besovic E, Niksic H, Sofic E. Antibacterial activity of methanolic extracts, decoction and isolated triterpene products from different parts of birch, Betula pendula, Roth. JPS. 2013: 2 (2): 1-10.

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

# ПРИЛОЖЕНИЕ НА ИНФОРМАЦИОННИТЕ ТЕХНОЛОГИИ В УПРАВЛЕНИЕТО НА ЧОВЕШКИТЕ РЕСУРСИ В ПЪРВИЧНАТА МЕДИЦИНСКА ПРАКТИКА

**Емилия Харизанова[1], Теодора Димчева[2], Гергана Форева[3]**
**[1]Медицински университет – Пловдив, България**
**[2]Катедра „Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение “, Факултет по Обществено здраве, Медицински университет – Пловдив, България**
**[3]Здравен център “БРОД”, гр. Пловдив, България**

# APPLICATION OF INFORMATION TECHNOLOGY IN HUMAN RESOURCE MANAGEMENT IN PRIMARY HEALTHCARE

**Emilija Harizanova[1], Teodora Dimcheva[2], Gergana Foreva[3]**
**[1]Medical University – Plovdiv, Bulgaria**
**[2]Department of Medical Informatics, Biostatistics and e-Learning, Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv, Bulgaria**
**[3]Medical Center “BROD”, Plovdiv, Bulgaria**

**Objective:** This study aims to explore the availability of human resources management tools among Primary Care Information System. **Material and method:** Analysis of the most commonly used Primary Care Information Systems. **Results:** With the beginning of the healthcare reform in Bulgaria also begin the development and use of medical software in primary medical practice. About 20 Bulgarian and international providers of information technology, develop and implement over 50 software products for healthcare purposes. The information systems are oriented to the needs of different groups of users - general practitioners, specialists, diagnostic and consulting centers (DCC), hospitals, medical laboratories, pharmacies. The existing medical software products provide automation of the reporting of the medical services and give an opportunity to reduce the time of the medical specialists for work with paper documents. The available Primary Care Information System do not have a tool for human resources management. **Conclusion:** The implementation of new technologies in human resource management processes is necessary to optimize the management and quality of health care, at two levels - primary care, as part of the healthcare system and each outpatient practice for primary care. Targeted research and analysis of human resources and their management should be an integral part of the information technology used in primary care.

**Key words:** primary care, human resources management, software, information systems

**Въведение**

Засиленото влияние на новите технологии във всички сфери на професионалния и обществения живот е осезаемо. Съвременните информационни технологии (ИТ) в здравеопазването като цяло, не са компонент, а приоритет, с цел подобряване резултатите и конкурентоспособността в сектора. С тяхното рационално и ефективно използване се премахват и сравнително голям брой препятствия от социални фактори, значими за здравно – демографската ситуация в страната. Наред с това, обаче са налични и редица обективни фактори, оказващи задържащо влияние на темповете на внедряване на информационните технологии, към които могат да бъдат отнесени например: недостатъчна образованост на управленските кадри в сферата на ИТ, отсъствие на специалисти в областта на информатиката, пропуски в законодателното осигуряване и др. (Spaulding, 2012; Memel, 2001).

Още със стартирането на здравната реформа в България се разработва и използва медицински софтуер в първичната медицинска помощ (ПМП). Около 20 български и международни фирми, доставчици на ИТ, разработват и внедряват над 50 софтуерни продукта за целите на здравеопазването. Предлаганите на българския пазар информационни системи са ориентирани към потребностите на различни групи потребители – общопрактикуващи лекари, лекари-специалисти, диагностично-консултативни центрове (ДКЦ), болници, медицински лаборатории, аптеки. Медицинските софтуерни продукти осигуряват автоматизация на организирането и отчитането на медицинските услуги и дават възможност да се редуцира времето на медицинския персонал за работа с хартиени документи.

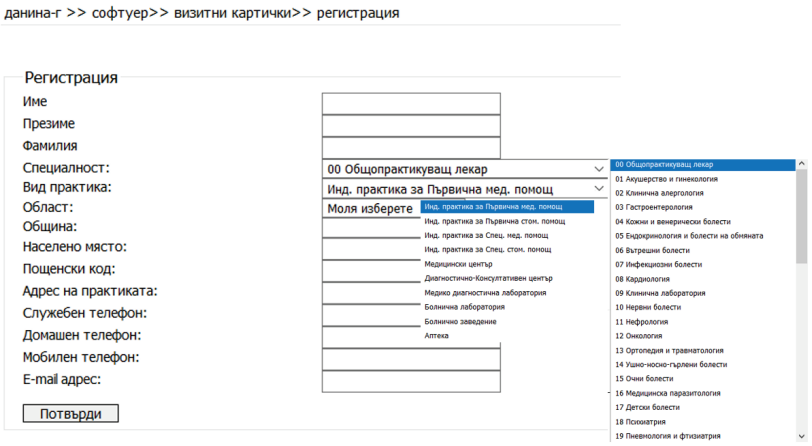
Днес най-разпознаваемият медицински софтуер сред лекарите е от фамилията продукти "Хипократ", като първата версия на софтуера - **Хипократ GP** излиза през 2001 г. Фамилията софтуерни продукти „Хипократ" е пример за добра софтуерна практика в областта на медицинската информатика. От 2002 г. повече от половината общопрактикуващи лекари в страната използват програмата в ежедневната си работа за поддържане на здравното досие за своите пациенти и за отчитане на извършената дейност. Програмата е структурирана на модулен принцип с конкретно предназначение на всеки модул. Съхранява цялата информация на пациентите под формата на електронно досие. Отделните модули позволяват автоматизиране на процесите в ежедневната практика:

- Записите за всеки пациент в регистърния модул са максимално детайлизирани с цел да се запише целия обем информация при първоначалното въвеждане на пациента в базата данни;
- Прегледите са интегрирани подмодули - Диспансерен отчет, Бременности, Детско здравеопазване и Профилактични дейности;
- В модул Номенклатури е заложен пълният обем на номенклатурите, с които оперира всеки професионалист (МКБ 10, Лекарствен списък на НЗОК, изследвания, манипулации, процедури, диагнози по регистри). Използването на модула изключително много улеснява достъпа до разнообразна информация, касаеща кодирането на находките, медикаментите и дейностите;
- Модулът График служи за организиране и планиране на работното време и осигурява оптимизиране на натоварването на медицинския колектив на лечебното заведение. Използването на График с планирането на дейността освобождава време за всеки пациент, като прекъсва порочната практика на множеството чакащи пациенти. Пациентският поток се разпределя оптимално във времето, така се подобрява доверието и психоклимата в кабинета на лекаря;
- Генериране на справки от типа: стандартни справки – обем справки, необходим за отчитането на дейността пред НЗОК, ХЕИ и РЦЗ и готови справки, създадени

специално за оптимизиране на контрола върху разнообразни аспекти на дейността на практиката.

**ГАМА GP MASTER** е предназначен да регистрира и съхранява най-съществените данни за диагностиката и лечението на пациента от общопрактикуващи лекари /в това число издадените направления, рецепти и болнични листи, както и регистрираните имунизации и профилактични карти / съгласно изискванията на Националната здравноосигурителна каса. Програмният продукт дава възможност за изготвяне и разпечатване на всички необходими по изисквания на НЗОК медицински документи. Изготвя бързо нужните месечни отчетни документи и файлове, според актуалните изисквания на НЗОК. Иновативна възможност на продукта, която го отличава от другите решения на пазара, е реализираната система за автоматично получаване на готов валидиран резултат от изследвания на база издадените от общопрактикуващия лекар направления и баркодиране на информацията, нужна за трансфера на данните.

Програмният продукт **EMS-GPSoft** е предназначен да автоматизира дейностите по управление, поддържане и отчитане на информацията за пациентите на отделен общопрактикуващ лекар (ОПЛ) или на групова практика от ОПЛ. Програмата позволява ОПЛ да създава, поддържа и допълва електронно досие на всеки свой пациент. В досието се съхраняват неговите лични и осигурителни данни, медико-социалната му история, хронологично се отразяват всички прегледи, назначени терапии и изследвания, издават се рецепти и направления за консултации и хоспитализации. Автоматично се създават графици за Профилактични прегледи на децата и бременните, в съответствие с изискванията, води се персонален Имунизационен календар на всеки пациент.
Софтуерът работи в многопотребителски режим - във всеки един момент титулярът на практиката може да назначи втори, трети и т.н. лекари, които добиват право за достъп до базата данни, като персоналната отговорност се запазва; лекар, обслужващ няколко селища чрез EMS-GPSoft може да ползува своята база данни с пациенти, разположена на основния компютър от всяко друго селище посредством друг компютър; когато титулярът на практиката се замества от колега (нощно време или при отсъствие), то заместникът може да има филтриран достъп до данните на титуляра от собствения си компютър (кабинет) с цел пълноценно обслужване на пациентите му. EMS-GPSoft има възможност за връзка с програма EMS-MC (обслужваща ДКЦ или МЦ) с цел изпращане заявки и получаване резултати от: изследвания; консултации; рентген, при строго контролиран достъп до данните на пациентите.
Фирма **"Danina-G"** специализирана в изработването и поддържането на медицински софтуер предприема инициатива за създаване на ЕЛЕКТРОНЕН КАТАЛОГ НА ЛЕКАРИТЕ, като за целта им предлага възможността да публикуват своя електронна визитна картичка в тяхната интернет страница. Целта на този каталог е да предоставя възможността бързо и лесно да се открие информация за други медицински специалисти; да се публикуват кратки данни относно лекаря и неговата практика, която ще бъде достъпна и полезна както за други медицински специалисти, така и за настоящи и бъдещи пациенти. В раздела "търсене на визитка" се предоставя възможността да се търси по име, презиме, фамилия, специалност и населено място, както и комбинации от тези полета. Всеки лекар, който иска да бъде включен в каталога може да го направи чрез раздела "Регистрация" (фиг. 1).




***Фиг. 1. Портал за регистрация в лекарски електронен каталог на "Danina-G".***

Въпреки нарасналия политически интерес към първичната медицинска помощ, не е подкрепен с достатъчни финансови средства, информационна инфраструктура и пр., за да се реализира системно наблюдение и анализ на първичната медицинска помощ.

Липсва наличен единен източник на информация, даващ сведения за организацията на основни услуги. На пример: в областта на средствата за инвестиране в първичната медицинска помощ; брой активни специалисти в първичната медицинска помощ; квалификационни характеристики, размер на получаваните от тях възнаграждения.

Липсата на съпоставима информация в ПМП в България и Европа, като цяло, пречи на оформянето на политика за идентифициране на силните черти или подобряване на функционирането на първична медицинска помощ.

Разширяването на възможностите за внедряване на нови технологии в процесите на управление на човешките ресурси е необходимо, за да се оптимизира и повиши ефективността на управлението, на двете нива – първичната медицинска помощ, като част от здравната система и на всяка една амбулатория за първична медицинска помощ (Kivinen, 2013).

Ускорените темпове на навлизане и развитие на ИТ в разнообразните аспекти на социалния живот, поставя неминуемо и нови изисквания (Riley, 2012). Характерът и съдържанието на труда се трансформира, трудовата дейност се цифровизира и ИТ са неотменна част от работата на здравните професионалисти. Но те биха могли да бъдат от съществена полза и за управление на човешките ресурси. Системата за здравна помощ се изправя пред все по-остра нужда от професионалисти.

Разработването на система за УЧР, адекватна на стратегическите потребности на системата на здравеопазването трябва да се основава на фактическото състояние, за да послужи като отправна точка за коригиране на потенциални несъответствия (Tursunbayeva, 2015).

Подобна информационна система би могла в реално време да определя действителните кадрови проблеми, за да се намират възможности за тяхното отстраняване. От друга страна би се създала възможност за управление и на променящи се обстоятелства и приоритети чрез карта на включените в мрежа амбулатории за ПМП.

Основните модули включени при структуриране на база от данни за човешки ресурси могат да бъдат представени по следния начин:

**Вариант 1**

1. Лични данни на персонала;
2. Данни за дадената организация;
3. Квалификационни характеристики;
4. Обучение и квалификация;

5. Системи за мотивация;
6. Възнаграждения.

**Вариант 2**

1. Подбор на персонал – заявка за наемане, кампания за подбор;
2. Назначаване – досие;
3. Управление на обучение – планиране, документиране;
4. Атестиране;
5. Управление на отсъствието от работа;
6. Освобождаване.

**Вариант 3**

1. Лични данни за персонала;
2. Данни за организацията;
3. Квалификационна характеристика – обучение и квалификация, изпълнение и пропуски, система за мотивация – заплащане на труда, премии, надбавки, повишаване в йерархията, връзки с процедурите за отчитане на изпълнението; фонд работна заплата.
4. Планиране на персонала;
5. Поддържащо обучение – план за обучение; обучение в процеса на работа; обучение при въвеждане на новости; посещения на курсове за преквалификация;
6. Текуща оценка за извършената работа и формиране на заплащане.

Основни процеси при използване информационната система за управление на ЧР биха били насочени към анализ и оценка на състоянието и развитието на сектора ПМП, извеждане на актуални проблеми и идентифициране на бъдещи предизвикателства пред пазара на труда.

**Заключение**

При направения анализ на приложимите в България софтуери в помощ на ПМП, се установява, че основната им функция се ограничава до медицинските дейности, както и до отчитането на извършените медицински услуги за финансиране от НЗОК според договореното в НРД по задължителното здравно осигуряване.

Ясно очертания недостиг на специалисти в здравеопазването е предпоставка за предстоящи сериозни проблеми и дори дестабилизация на системата като цяло.

По тази причина целенасочено проучване и анализ на основни постановки за същността на човешките ресурси и тяхното управление в здравеопазването, трябва да залегнат в основата на съвременната система на управление, като най-ценен актив в здравеопазването.

**Използвана литература**


1. Spaulding AC. Human Resource Management Systems: The Search for Quality and Effectiveness in Healthcare Delivery. Texas A&M University System Health Science Center; 2012.
2. Memel DS, Scott JP, McMillan DR, et al. Development and implementation of an information management and information technology strategy for improving healthcare services: a case study. J Healthc Inf Manag. 2001;15:261–85.
3. Kivinen T, Lammintakanen J. The success of a management information system in health care - a case study from Finland. Int J Med Inform 2013 Feb;82(2):90-97.
4. Riley PL, Zuber A, Vindigni SM, Gupta N, Verani AR, Sunderland NL, et al. Information systems on human resources for health: A global review. Hum Resour Health 2012;10:7.
5. Tursunbayeva A, Pagliari C, Bunduchi R, Franco M. Human Resource Information Systems in Health Care: Protocol for a Systematic Review. JMIR Res Protoc 2015;4(4):e135 DOI: 10.2196/resprot.4922.

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

# ЗДРАВОСЛОВНО СЪСТОЯНИЕ, КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ И ПСИХОКЛИМАТ ПРИ СПЕЦИАЛИСТИ ПО ЗДРАВНИ ГРИЖИ - АНКЕТНО ПРОУЧВАНЕ.

**Златка Лозанова[1], Стефка Стоилова[1], Таня Ролева[1], Мирослава Тодева[1], Теодора Димчева[2], Нонка Матева[2]**

**[1]Медицински университет – Пловдив, Факултет по Обществено здраве, студент по „Управление на здравните грижи“ магистър, 2 семестъра**

**[2]Медицински университет – Пловдив, Факултет по Обществено здраве, катедра по „Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение“**

# HEALTH STATUS, QUALITY OF LIFE AND PSYCHO-CLIMATE IN HEALTH CARE SPECIALISTS – SURVEY

**Zlatka Lozanova[1], Stefka Stoilova[1], Tanja Roleva[1], Miroslava Todeva[1], Teodora Dimcheva[2], Nonka Mateva[2]**

**[1]Medical University – Plovdiv, Faculty of Public Health, student in master degree in “Health Care Management”.**

**[2]Medical University – Plovdiv, Faculty of Public Health, Department of Medical informatics, Biostatistics and eLearning, Faculty of Public Health**

**Summary**: The problem of health status of health care professionals, quality of life and psycho-climate in the workplace affect both the individual and the quality and efficiency of the work process. Health analysis includes the components of physical and mental well-being; the psycho-climate considers interpersonal relationships, communication and optimal working conditions, and quality of life as a highly subjective measure of happiness integrates these concepts while emphasizing the other components in different circumstances and periods.

The **aim** of the study was to evaluate the health status and quality of life of healthcare professionals regarding the workplace psycho-climate.

**Material and Methods**: A survey was conducted in the period 2018-2019. Among 304 (284 women and 20 men) health care professionals, selected randomly from University Hospitals, District Hospitals, Oncology Center-Plovdiv, Diagnostic and Consultation Centers in Plovdiv and the region and Specialized Rehabilitation Hospital, Hisarya. The object of the study was the health status and quality of life of health professionals, and the subject - their physical and mental health. The results were summarized using descriptive statistics in the software statistical package SPSS v.17.0. and MS Excel for Windows.

**Results**: Almost half (48.74%) of the respondents suffer with chronic diseases, mostly diseases of the blood and blood-forming organs. Healthcare professionals working in larger healthcare facilities report uncomfortable work environments and irrational daily routines, while impacts of psychological and personal character report those working in smaller healthcare units.

**Conclusion**: The study showed that the health status and quality of life of health care professionals are independent of factors such as gender, age and work experience, and chronic illnesses are strongly affected by the workplace psycho-climate.
It was found that with increasing work experience, healthcare professionals not only are not susceptible to side effects, but cope with them significantly better, relying on established personal and professional qualities characteristic of the profession.
**Keywords**: healthcare professionals, health status, quality of life, psycho-climate.

**Въведение**

Специалистите по Здравни грижи като част от човешките ресурси в здравеопазването са един от най-важните елементи на ресурсите на здравната организация, но и най-трудният за регулиране и управление (Shopov, 2009).

Проблемът за здравословното им състояние, качеството на живот и психоклимата оказва влияние както за отделния индивид, така и за качеството и ефективността на трудовия процес.

Удовлетвореността от работата е необходимо чувство за всеки човек, което оказва силно влияние върху мотивацията за оставане продължително време на дадено работно място. Недостигът на професионалисти по здравни грижи в нашата страна е особено актуален проблем в последните години, който се корени в голяма степен в емиграцията, пенсионирането или отказа от професията. Недостатъчният брой е причина не само за влошаване на качеството на оказваните здравни грижи, а се стига и до невъзможност за функционирането на отделни структури. Качеството на живота се обозначава и синтезира от обективни, субективни критерии и оценка за благосъстоянието на отделните хора и обществата.

Изборът за разглеждане влиянието на тези три категории върху специалистите по здравни грижи е обусловен от идеята , че те могат да се разглеждат като самостоятелни единици, но също така и в условия на свързаност помежду им. Ако за здравословното състояние са ключови компонентите физическо и духовно благополучие, за психоклимата са важни междуличностни отношения, общуване и оптимални работни условия, то качеството на живот като силно субективна мярка за щастие обединява тези понятия и същевременно акцентира останалите компоненти в различни обстоятелства и периоди.

Quality Metric's SF Health Survey (SF-8) е лесно приложима и същевременно достатъчно информативна с висока степен на надеждност скала за оценка на физическия и психичен здравен статус (www.sf-8.org).

Интерес за обществото ще представлява един анализ на здравословното състояние, начина на живот и психоклимата отнесени именно към специалистите по здравни грижи, от които по принцип се очаква да напътстват, обучават, а също и да създават предпоставки за съществуването им в обществото. Такъв род проучвания са ограничени по своя брой и обхват това представлява още едно предизвикателство за изследователите.

**Цел**

Да се оцени здравословното състояние и качеството на живот при специалистите по здравни грижи под влиянието на психоклимата на работното място.

**Материал и методи**

За да получим отговор във връзка с интересуващите ни в тази насока въпроси, проведохме пряка анонимна анкета. Проучването бе проведено в периода 2018-2019 год. Обхванати бяха 304 (284 жени и 20 мъже) специалисти по здравни грижи, избрани на случаен принцип от УМБАЛ, МБАЛ, КОЦ-Пловдив, ДКЦ в гр. Пловдив и региона и СБР-НК ЕОД гр. Хисаря. Обект на изследването беше здравният статус и качеството на живот на здравните специалисти, а предмет – физическото и психичното им здраве.

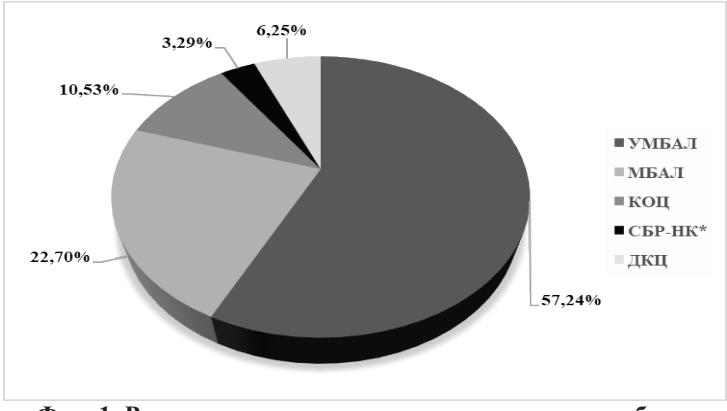
Анкетната карта включва въпроси обособени в три области: (I) „Здравно състояние и качество на живот", оценени чрез SF-8 Health Survey - многопосочна кратка анкетна форма

за изследване на психометрични показатели на здравето, отнасящи се до психофизическото състояние на изследваните лица; (II) „Хранене и начин на живот“ и (III) „Психоклимат и условия на труд“.

Резултатите са обобщени с помощта на описателни статистически методи, като е използван статистическия програмен пакет SPSS v.17.0. и MS Excel for Windows.

**Характеристика на изследваната група**

В изследваната група преобладават жените – 93,4%, спрямо мъжете – 6,6%, на възраст от 21 г. до 70 г. и средна възраст 41,94 г., която е близка до средната възраст на работещите специалисти по здравни грижи в страната. Средният трудов стаж е 14,97 г., като при жените е 18,18 г., а при мъжете 14,9 г. Разпределението на здравните специалистите по месторабота е представено на фиг. 1, като най-голям относителен дял заемат работещите в УМБАЛ – 174 и МБАЛ – 66.




**Фиг. 1. Разпределение на анкетираните по месторабота.**

*Специализирани болници за рехабилитация – Национален Комплекс ЕАД (СБР-НК)

**Резултати**

Общата средна оценка, която анкетираните посочват относно „здравословното си състояние“ е 2,35±0,04 - 46,1% се възприемат в „добро“ здравословно състояние, 33,9% в „много добро“, 16,8% в „отлично“ и едва 3,3% се оценяват в „лошо“.

Разпределението на отговорите относно ограничаване на активността в резултат на здравословното състояние показват, че 44,7% са посочили отговор „никак“, 36,5% „малко“, 16,1% „донякъде“ и само 2,6% „много“. Високите показатели по тази скала свидетелстват за това, че двигателната активност на респондентите не се ограничава от здравословното им състояние.

„Общо усещане за здраве“ – по този показател 60,9% от анкетираните изобщо не срещат затруднения при изпълнение на ежедневните си дейности, 29,3% имат „много малки“ и едва 9,5% са имали известни затруднения.

„Интензивност на болката“, този показател оценява нейното влияние на способността за занимания с ежедневните дейности, включително работа в къщи и извън дома. Ниските показатели на тази скала свидетелстват за това, че болката значително ограничава активността на респондентите. При разпределението на отговорите се установи липса на такава (38,3%) или „слаба“ 17,2%, 18,2% са изпитвали „средна“ и едва 4% „силна болка“.

„Жизнеспособност“ - подразбира се чувството за изпълване със сили и енергия или, обратно, усещане за слабост. Ниският бал свидетелства за лесна уморяемост и понижаване на жизнената активност. Съобразно възрастовите особености и средната възраст в изследваната група в отговорите на въпроса за „енергичността“ 42,8% считат, че имат „доста“ енергия, 27% от „части“, 17,8% „много“, 11,2% се самоопределят с „малко“ и 1,3% „изобщо“ не се чувстват енергични.

Освен към физическото състояние, част от въпросите са насочени и към емоционалното, психичното здраве и социалната активност на индивида. За периода от последните 4 седмици половината от анкетираните (53,6%) „изобщо“ не са били ограничени относно социалната им активност, 28% „много малко“, 14,8% „ донякъде“ и 3,3% свидетелстват за значително ограничаване в социалните контакти, понижение нивото на общуване свързано с влошаване на физическото и емоционално състояние.

Ролевото функциониране, обусловено от емоционалното състояние, предполага оценка на степента, в която емоционалното състояние пречи на изпълнението на работните задължения или друга ежедневна дейност. При интерпретирането на отговорите на респондентите се установи, че 56,6% „никак“ не са били ограничени в изпълнението на ежедневната си работа, обусловено от влошаване на емоционалното състояние, 33,6% „много малко“, 8,6% „донякъде“, а 1,3% изключително много ограничени в резултат на емоционалното си състояние.

Психическото здраве се характеризира с наличието на депресивно настроение, тревога, оценява общият процент на положителни емоции. Отговорите на анкетираните относно този показател свидетелстват за отсъствието (46,4%) на депресивни, тревожни преживявания и психическо неблагополучие, 32,6% съобщават за „много малко“, 18,8% „умерени“, 1,3% „много“ и само 1% „изключително много“.

Изследването показа, че здравното състояние и качеството на живот на специалистите по здравни грижи не зависят от факториалните признаци пол, възраст и трудов стаж ($P > 0,05$).

Установени бяха статистически значими различия при съпоставката на въпроси от раздел (I) „Здравно състояние и качество на живот“ и месторабота: „През последните 4 седмици имали ли сте физически или психически проблеми, които да са Ви попречили да поддържате обичайните си контакти със семейството, близки, приятели, съседи (напр. да посрещате гости, да срещате и общувате с други хора и да се срещате с тях)?“ ($\chi 2 = 41.36$, $P < 0,0001$); „През последните 4 седмици доколко лични или психически проблеми Ви пречеха да извършвате обичайните си дейности (работа, обучение или други ежедневни дейности)?“ по месторабота, където се установиха статистически ($\chi 2 = 23.73$, $P = 0,022$).

Интерес за проучването представляваха разпределенията на отговорите на здравните специалисти по месторабота и въпросите от раздел (III) „Психоклимат и условия на труд“, където бяха установени статистически значими различия ($P < 0,05$). В по-големите здравни заведения като УМБАЛ, МБАЛ и КОЦ-Пловдив, се съобщава за некомфортна работна среда (36,51%) и нерационален дневен режим (37,82%), докато за влияния от психологично и личностно естество са съобщили здравните специалисти от по-малките здравни заведения. В по-големите колективи здравните специалисти са заинтересовани от регулирането на професионалните задължения в общ план – 75,32% съобщават за несправедливо разпределение на работата и липса на взаимно подпомагане (13,90%).

На въпроса „Смятате ли, че броя на персонала на работното Ви място е достатъчен?“, повече от половината 52,3% от анкетираните са посочили отговор „не“. Съотношението лекари/медицински сестри в България не съответства на световните препоръки, нито на средното съотношение в страните от Европейския съюз: препоръка на Международния съвет на сестрите – 1:4; в Европейския съюз – 1:2; в България – 1:1,2. В болнични условия според препоръките на Международния съвет на сестрите трябва да има 1 сестра на 4 болни. В България има 1 сестра на близо 30 болнични легла. Редуцираният брой на българските медицински сестри ги поставя в условията на трудова свръхнатовареност, съответно повишен стрес (Lesheva, 2017).

Потърсена беше статистически значима зависимост между посочените хронични заболявания и полагания нощен труд. Потвърди се алтернативната хипотеза ($P < 0,05$) за всяка една от анализираните групи заболявания (фиг. 2).

**Фиг. 2. Резпределение на заболяванията.**

Нощният труд е стресогенен фактор и често работещите се оплакват от хронична умора, нервност, тревожност. Най-често първите проблеми при сменна работа и нощен труд са свързани със стомашно-чревни заболявания, повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, хронични нарушения на съня и тежки депресивни състояния потвърдени от редица проучвания у нас и по света ( Chang, 2007; Lambert, 2008; Mészáros, 2004; Doinovska, 2014; Stambolova, 2014), видими и от резултатите от собственото проучване.

**Заключение:**

Изследването показа, че здравното състояние и качеството на живот на специалистите по здравни грижи не зависят от факторите: пол, възраст и трудов стаж, а хроничните заболявания са силно повлияни от психоклимата на работното място.

Установи се, че с увеличаване на трудовия стаж, специалистите по здравни грижи не само не са податливи на странични въздействия, но и се справят значимо по-добре с тях, уповавайки се на изградени личностни и професионални качества, характерни за професията.

**Използвана литература:**


1. Шопов, Д., Торньова, Б., Райкова, Е. (2009) Психоклиматът в болничните отделения като фактор за повишаване качеството на медицинското обслужване. ОБЩА МЕДИЦИНА. (11), № 1; 30-34.
2. www.sf-8.org
3. Лечева Зл., Л. Георгиева, М. Стойчева. (2017) Въздействие на професионални стресогени върху болничния сестрински персонал. Здравна икономика и мениджмънт.; 1:14-18.
4. Chang E, Bidewell J, Huntington A, et al. (2007) A survey of role stress, coping and health in Australian and New Zealand hospital nurses. Int J Nurs Stud; 44:1354-62.
5. Lambert V, Lambert C, Ito M. (2008) Workplace stressors, ways of coping and demographic characteristics as predictors of physical and mental health of Japanese hospital nurses. Int J Nurs Stud; 41:85-97.
6. Mészáros V, Cserháti Z, Oláh A, et al. (2004) Coping with work-related stress in health care professionals: strategies for the prevention of burnout and depression. Orv Hetil 2013; 24; 154:449-54.
7. Дойновска Р. (2014) Причини за стрес на работното място и прилагани начини от медицинските сестри във ВМА-София. Здравни грижи. №4; 16-21.
8. Стамболова, И., Бикова, П., Димитрова, М. (2014) Как почиват медицинските сестри? Здравни грижи. №1, 5-9.

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

# СТРЕС В РАБОТАТА НА ФАРМАЦЕВТА ПРИ УСЛОВИЯ НА ПАНДЕМИЯТА КОВИД 19

**Анна Михайлова, Петя Каснакова, Божидарка Хаджиева, Даниел Аргилашки**
**Медицински колеж, Медицински Университет Пловдив**

# STRESS IN THE WORK OF THE PHARMACIST IN A COVID 19 PANDEMIC

**Anna Mihaylova, Petya Kasnakova, Bozhidarka Hadzhieva, Daniel Argilashki**
**Medical College, Medical University of Plovdiv**

**Abstract:** The WHO and public health authorities around the world are taking action to limit the spread of COVID-19. This period created stress, insecurity, fear and panic in society. In March, a state of emergency was declared in Bulgaria in order to limit and slow down the spread of COVID-19. Authorities have introduced a number of measures and called for people to work from home and stay at home whenever possible. Pharmacists worldwide continue their mission amid the pandemic and the state of emergency. They are fulfilling their official duty on the first line to deal with the growing number of patients coming to pharmacies. Pharmacists may experience additional stressors during a pandemic, such as working with at-risk patients, insufficient personal protective equipment, the need for constant vigilance, increased working hours, the need for constant training and changes in rules and requirements of MH and NHIF, reduced social support, insufficient personal capacity for self-care, insufficient medical information about the long-term effects of the infection, fear of infecting the family and loved ones. During a pandemic, recognizing the symptoms of stress is necessary in order to take steps to build resilience and deal with the crisis. Strategies need to be developed to reduce fear and anxiety among front-line workers by providing clear, concise and accurate information on COVID-19, including how to access assistance when needed.
**Keywords**: stress, pharmacist, COVID-19

**Въведение:** СЗО и органите в областта на общественото здравеопазване по целия свят предприемат действия за ограничаване разпространението на COVID-19. Този период създаде сред обществото стрес, несигурност, страх и паника. Събития като пандемии, природни бедствия и икономически катастрофи предизвикват кризи, напрежения и дезадаптация. Едни от първите симптоми на емоционален дистрес са безпричинна тревожност и паника, нарушения на съня, раздразнителност, потиснато настроение, страх от неизвестното, натрапливи мисли и действия, презапасяване с храна, битови стоки и лекарства.

През март 2020 година в България е обявено извънредно положение с цел ограничаване и забавяне разпространението на COVID-19. Властите въвеждат редица мерки и призовават, когато е възможно хората да работят от вкъщи. Животът в затворено пространство за дълго

време и редовното „обстрелване“ с информация за пандемията предизвиква до тревожност, притеснение и паника. В някои случаи се стига до депресия и страх, както и до физически състояния, които се обективизират с различни заболявания на психосоматична основа. Днес най-често стресът се разглежда като натоварване на тялото или психиката при сблъсък с нови, неочаквани дразнители и разгръщащата се ответна физиологична и психична реакция. В последните три месеца в актуален стресор се превръща вирусът COVID-19. Масовото заразяване на много хора по света прераства в пандемия, която можем да определим като травмиращо жизнено значимо събитие от типа „криза“. Настоящата ситуация носи лични и професионални загуби по отношение на физическо и психическо здраве, на биологичен и социален живот; на различни права и свободи (на труд, на свободно придвижване).

В сферата на здравеопазването ситуацията е изключително динамична. За медицинските специалисти работата под напрежение е обичайно състояние. На първа линия в борбата с COVID-19 застават лекари, фармацевти и всички останали здравни специалисти, на които се налага да работят в изключително тежки условия. В първите дни на обявеното извънредно положение грижата на фармацевтите в откритите аптеки е от съществено значение за общественото здраве. Наблюдават се изпаднали в паника пациенти/клиенти да се презапасяват с лекарства, добавки и лични предпазни средства. Това довежда до повишено търсене и липси на редица лекарствени вещества и средства за предпазване и дезинфекция. Фармацевтите трябва да се справят както с повишеното търсене, изнервени и стресирани пациенти, така и с осигуряването на своята и на пациента безопасност. Това от своя страна налага редица затруднения и реорганизация на работата на фармацевтите в аптеката и усложнява лекарство-снабдителния процес.

По време на пандемията COVID-19 ролята и професионалната дейност на фармацевта нараства значително. В подобни ситуации аптеките са едни от най-значимите точки за контакт, в които пациентите могат да бъдат компетентно консултирани от фармацевта относно риска от заболяването, разумното и адекватно използване на защитни мерки, особено при липсата на подходяща ваксина, както и предоставянето на антивирусни препарати при едновременно системно осигуряване на лекарствени средства. Увеличеният брой пациенти довежда до огромно натоварване на персонала в аптеката за неопределен период от време в продължение на месеци, което значително повишава риска в условията на пандемия.

В ситуация на пандемията COVID-19 стресът и свързаните с него последици, поставят здравните специалисти в изключително рискова ситуация. Наблюдават се допълнителни стресови фактори за фармацевта на първа линия: стигматизация по отношение работата с рискови пациенти; недостатъчно средства за лична защита и медицинско оборудване за обгрижване на пациенти в тежко състояние; необходимост от постоянна бдителност; увеличено работно време; повишаване броя на пациентите; необходимост от постоянно обучение и промяна на протоколи за диагностика и лечение на болни с COVID-19; намалена социална подкрепа; недостатъчен личен капацитет за грижа за себе си; недостатъчна медицинска информация за дългосрочните ефекти на инфекцията; страх от заразяване на семейството и близки хора и т.н.

В тази връзка предоставянето на медицински грижи на нуждаещи се хора по време на продължаващата пандемия COVID-19 може да доведе до стрес, тревожност, страх и други силни емоции сред здравните специалисти на първа линия. Начинът, по който се справят с тези емоции и състояния, може да повлияе на здравето им, качеството на изпълнение на професионалните задължения и взаимоотношенията с близки и познати извън работната среда. По време на пандемията разпознаването на симптомите на стрес у фармацевтите е необходимо с цел предприемане на стъпки за изграждане на устойчивост и справяне с настъпилата криза. Идентифицирането на тези симптоми, обикновено са свързани с чувство на несигурност, нервност или тревожност; усещане за безпомощност или безсилие; липса на мотивация и концентрация на вниманието; чувство на умора, преумора или състояние на професионално прегаряне и изтощение. Преживяването или участието в живото-

застрашаващи събития влияе на всеки човек по различен начин. При определени обстоятелства ситуацията може да се управлява успешно, което от своя страна съществено намалява негативното влияние върху здравето и поведението. В други случаи хората могат да изпитат клинично значим дистрес, който може да доведе до остро стресово разстройство или на вторичен травматичен стрес. Умората и професионалното прегаряне (бърнаут синдром) също могат да бъдат резултат от хроничен стрес на работното място и преживяване на травматични събития по време на пандемията COVID-19. Последиците от стреса в подобни ситуации могат да бъдат доста тревожни за организацията и нейните служители. Това обуславя необходимостта от управление на стреса насочено към подпомагане на хората към разпознаване на стресорите и използването на копинг стратегии за минимизиране на негативното му въздействие (Hellriegel, J. & Slocum, D., 2007). Основните категории копинг стратегии, свързани с професионалния стрес, включват стратегии на контрол, стратегии на избягване и управление симптомите на стреса (Latack, J. C. & Havlovic, S. J., 1992). Към управлението на стреса на индивидуално ниво се отнасят дейностите, елиминиращи или контролиращи стресорите и повишаващи ресурсите за справяне на индивида (Hellriegel, J. & Slocum, D., 2007). Организационните практики за управление на стреса често са насочени към редуциране на вредните ефекти на дистреса и се изразяват в превенция (първична интервенция), обучение и развитие (вторична интервенция) и подкрепа (третична интервенция) (Donaldson-Feilder, E. et al., 2011). Процесът на справяне се отнася до поведенческите и когнитивни усилия на индивида, насочени към намаляване на въздействието, управление или пълно премахване на стресовите фактори, поддържане на емоционално благополучие и приспособяване към изискванията на новата ситуация (Lazarus, R. S.,1991, Folkman, S. & Lazarus, R.S., 1980).

При всяка криза, бедствие и епидемия е нормално хората да се чувстват стресирани и притеснени (Marinov P. et al., 2013), но в случая психосоциалните реакции към COVID-19 се обективизират със засягане пряко и косвено на множество състояния с проява на несигурност и страх: страх от разболяване и смърт; избягване на здравните заведения поради страх от зараза; страх от загуба на поминък, от неспособност да се изпълняват трудовите задължения по време на изолация, страх от уволнение от работа или невъзможност за намиране на нова работа; страх от социално изолиране/поставяне под карантина; чувство на безсилие за защита на любими хора и страх от загуба на близки; чувства на безпомощност, скука, самота и депресия поради изолирането; страх от преживяване на опита от предишна епидемия и т. н. (https://interagencystandingcommittee.org, 2020).

Наблюдават се специфични стресови събития, придружаващи пандемията от COVID-19, особено в огнищата на зараза: повишен риск от заразяване и предаване на вируса на други хора; симптоми на други заболявания (особено респираторни) неправилно са интерпретирани като симптоми на COVID-19; значителен риск за влошаване на физическото и психичното здраве при хора с подлежащи заболявания, при които усложненията са по-чести; страх от дългосрочните последици на пандемията, включително икономическите; влошаване на социалните отношения. В настоящата ситуация стресът и свързаните с него последици излагат работещите медицинските специалисти на огромен риск.

В проучване на група оцелели от SARS-COV, преживяли епидемията от 2003 г. в Хонконг, са открити трайни психологически нарушения. През 30-месечния реконвалесцентен период при оцелелите от SARS-COV резултатите са следните: посттравматичен стрес 25.6%, депресия 13.3%, панически разстройства 7.8%, а агорафобия - 3,3%. Тридесет процента от изследваните 90 пациенти са здравни работници (Ryback R., 2020).

Влиянието на пандемията COVID 19, професионалния стрес върху психическото и физическото здраве на медицинските специалисти и последиците от това върху качеството и ефективността на здравните грижи, са недостатъчно проучени в настоящия момент.

Съвременните изследователски проучвания са фокусирани върху психологичните и социалните фактори, характеризиращи работната среда, новите тенденции в организацията на труд и тяхното въздействие върху психо-емоционалното състояние и професионална ефективност предимно при лекари (Aldwin, C. M., 2007, Kristi K., 2012, Kirov L., 2011). Физическите фактори на професионалната среда са сравнително добре проучени, въпреки че новите технологии и информационни системи създават нови рискове. В тази връзка електронизацията в здравеопазването и телемедицината биха допринесли за осигуряване на пациентите и медицинските специалисти систематизирана и обобщена медицинска информация, която е от значение в процеса на диагностика, определяне на терапевтичен план, изписване на дигитална рецепта, предоставяне на лечение, рехабилитация, както и спасяване и запазване на човешки живот (Soltes V. et al., 2019, Galeva S. et al., 2018). Прилагането на информационни и комуникационни технологии в здравеопазването отваря нови перспективи в предоставянето на здравни услуги при живот в дистанция (Kilova K, 2020).

**Заключение:** Значимостта на обществената мисия на фармацевта, свързана с оказване на качествена фармацевтична грижа и други дейности за превенция, промоция и подобряване на здравето на населението в условия на пандемията COVID-19. Необходимо е осигуряване на непрекъснато наблюдение, повишена информираност и грижа за работещите на първа линия с цел опазване на тяхното физическо здраве и психично благополучие по време на пандемията. Необходимо е в настоящата ситуация да се оценява текущото ниво на стрес, способността за справяне с непознатото и усещането за контрол върху обстоятелствата. Бързото разширяване на научните знания за този нов вирус и предоставянето на навременни съвети за конкретни мерки, необходими за защита на безопасността и здравето на работното място и предотвратяване на разпространението на заразата ще доведе до намаляване последиците в социално-икономически, психологически и етичен аспект.

**Книгопис:**


1. Hellriegel, J., Slocum, D. (2007). Fundamentals of Organizational Behavior, Thomson/South-Western. ISBN 0324422563.
2. Latack, J. C., & Havlovic, S. J. (1992). Coping with job stress: A conceptual evaluation framework for coping measures. Journal of Organizational Behavior, 13(5), 479–508. doi.org/10.1002/job.4030130505.
3. Donaldson-Feilder, E., Yarker, J., Lewis, R. (2011). Preventing Stress in Organisations. London: Wiley. ISBN: 978-1-119-99609-5.
4. Lazarus, R. S. (1991). Progress on a cognitive-motivational-relational theory of emotion. American Psychologist, 46(8), 819–834. doi.org/10.1037/0003-066X.46.8.819
5. Folkman, S., Lazarus, R.S. (1980). An analysis of coping in a middle-aged community sample. Journal of health and social behavior, 219-239. doi: 10.2307/2136617.
6. Lazarus, R. S. (1991). Cognition and motivation in emotion. American Psychologist, 46(4), 352–367. doi.org/10.1037/0003-066X.46.4.352.
7. Marinov P., R. Shishkov, I. Boncheva. Stress, frustration, deprivation. Medical Psychology, Textbook for Healthcare Professionals. Medical University Varna, 2013:42-45
8. Briefing note on addressing mental health and psychosocial aspects of COVID-19 Outbreak – Version 1.1. Inter-Agency Standing Committee IASC Reference group for Mental Health and Psychosocial Support in Emergency Settings. Feb 2020.
9. Ryback R., (2020) COVID-19: New Psychiatric and Physical Understandings. 10. Aldwin, C. M.; Stress, coping and development: an integrative perspective, 2nd edition, The Guilford press, New York, London, 2007
11. Kristi K. A Guide to Crisis Intervention. Brooks\Cole. Belmont, 2012
12. Kirov L., General Medical Practice "Incubator" for Burnout syndrome, GP News, 10/2011.
13. Soltes V, Balloni AJ, Gavurova B, Soltes M. Economic Aspects of a Health System Electronization. 2019, In p. 32–49.

14. Galeva S., N. Danova, E. Grigorov. Electronization of healthcare in Bulgaria. Yearbook of Hospital Pharmacy, 2018, IV, № 1, c.24-32
15. Kilova K. Telepharmacy - new opportunities for pharmacists and patients (overview), Knowledge – International Journal. 2020; 40(5): 855-861

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

# VORTIOXETINE МУЛТИМОДАЛЕН АНТИДЕПРЕСАНТ С ПОТЕНЦИАЛНО АНАЛГЕТИЧНО ДЕЙСТВИЕ (ОБЗОР)

**Илин Кандиларов, Наталия Вилмош, Делян Делев[1]**
**1. Катедра Фармакология и клинична фармакология, Медицински факултет, Медицински университет Пловдив**

# VORTIOXETINE A MULTIMODAL ANTIDEPRESSANT WITH A POTENTIAL ANALGESIC ACTIVITY (REVIEW)

**Ilin Kandilarov, Natalia Vilmosh, Delian Delev[1]**
**1. Department of Pharmacology and clinical pharmacology, Faculty of Medicine, Medical university Plovdiv**

**Abstract**

**Vortioxetine is a new multimodal antidepressant drug, that inhibits the high affinity serotonin transporter, and also modulates different subtypes of serotonin receptors. The drug is a full agonist of 5-$HT_{1A}$ receptors, a partial agonist of 5-$HT_{1B}$ receptors and an antagonist of 5-$HT_{1D}$, 5-$HT_3$ and 5-$HT_7$ receptors. Vortioxetine has good profile of safety and doesn't increase body weight and sexual dysfunction like SSRIs nor leads to adverse cardiovascular effects like SNRIs. It also improves the quality of life for depressive patients due to its effectiveness on the cognitive dysfunction that occur often in unipolar depression.**

**Its analgesic effect is not fully known yet, although preclinical studies show that the drug reduces neuropathic pain in mice. Serotonin induced hyperalgesia is related to the activation of 5-HT3 receptors while the activation of 5-HT7 receptors leads to analgesic effect. In a dose of 10mg/kg b.w. Vortioxetine will efficiently antagonize 5-HT3 receptors leaving the nearly 80% of of 5-HT7 receptors unoccupied and ready to be activated by serotonin.**

**More studies need to be conducted regarding the antinociceptive effects of the drug on different type of pain models in animals.**

**Keywods: vortioxetine, analgesic activity, 5-HT receptors pain models, rats.**

## Introduction

The studies for a new generation of antidepressants that combine 5-HT1A receptors modulation with serotonin transporter (SERT) inhibition led to the discovery of Vortioxetine. The drug was approved by the Food and drug agency (FDA) in September 2013 and the European Medicines Agency (EMA) in October 2013 for the treatment of Major depressive disorder (MDD). According to the Anatomical Therapeutic Classification (ATC) system, vortioxetine belongs to the class N06AX, Other, Antidepressants. This group comprises of drugs that are not classified as tricyclic antidepressants, SSRIs or monoamine inhibitors. In a newer classification system proposed by the by a Task Force under the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), Vortioxetine is also described as an antidepressant with multimodal mechanism of action. The term multimodal is referred to drugs which combine at least two mechanisms of action that improve their efficiency and safety. For example vortioxetine not only inhibits the high affinity

serotonin transporter (SERT), but also modulates different subtypes of serotonin receptors such as: 5-HT1A, 5-HT1B 5-HT1D, 5-HT3 and 5-HT7 (Bang-Andersen et al., 2011) (Zohar et al., 2013).

**Efficiency and safety of Vortioxetine**

The pharmacokinetic profile of vortioxetine was determined after clinical studies involving 64 healthy men and 33 healthy women. The bioavailability of the drug in humans after an oral dose is 75%, Tmax = 7-8 h and half-life of elimination t1/2 = 57h. The pharmacokinetic is linear and time-independent at doses 2.5, 5, 20, 40, 60 and 75 mg. (Areberg et al., 2012). Vortioxetine is metabolized by oxidation, followed by glucuronic acid conjugation. The main metabolite 3-methyl-4-(2-piperazine-1-yl-phenylsulfanyl)-benzoic acid is pharmacologically inactive while the other metabolites that are presented in lower concentrations in the blood plasma are unable to cross the blood-brain barrier (Hvenegaard et al., 2012). The most important P450 enzyme which participates in the metabolism of vortioxetine is CYP2D6. The drug is neither enzyme inducer nor inhibitor and demonstrates low potential for pharmacokinetic drug interactions with the exception of rifampicin and bupropion. (Chen et al., 2013) This is considered advantage over other antidepressants like paroxetine and duloxetine that inhibit CYP2D6. Vortioxetine inhibits SERT and it is also 5-HT1A agonist, 5-HT1B partial agonist, 5-HT3 and 5-HT7 antagonist. In lower doses the drug mainly binds to SERT and 5-HT3 receptors and at its highest doses to 5-HT1B, 5-HT1A and 5-HT7. Vortioxetine efficiency is assessed in Major depressive disorder (MDD) patients with several positive short-term studies and it demonstrates convincing results (Sanchez, Asin and Artigas, 2015). Because the effective doses are in the range of 5 to 20 mg daily which corresponds with 50% occupancy of SERT, the antidepressant effect of the drug is probably due from both receptors modulation and inhibition of SERT (Meyer et al., 2004). Important characteristic of vortioxetine is its beneficial effect on cognitive disfunction which often accompanies depression. A clinical study involving adults (18-65 years old) with moderate to severe MDD assesses the effect of vortioxetine in doses 10 and 20 mg daily on cognition, using different objective and subjective neuropsychological tests of executive function, processing speed, attention, learning and memory. The results demonstrate beneficial effect of the drug that are independent on improving depressive symptoms. (McIntyre, Lophaven and Olsen, 2014). Overall, vortioxetine has a good profile of safety. The drug is well tolerated in both short and long term treatment. According to European Medicines Agency the incidence of serious adverse effect like suicide attempts and spontaneous abortion is generally low - in the same range compared with placebo (around 1%). However, the convulsions, serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome remain a potential risk. The gastrointestinal disorders were rated from mild to moderate in severity. Sexual dysfunction, measured by decreased libido, erectile dysfunction and other parameters is unlikely to occur during a treatment with vortioxetine. In an MDD short-term pool the overall incidence was 1,6% and similar to that in the placebo group - 0.9%. For long term treatment it was 38% and in the placebo group it was 32%. The incidence of insomnia and somnolence were similar to the placebo - between 2 and 5% which differ the drug from other SERT inhibitors. The abuse potential of the drug is low, but some patients could experience discontinuation symptoms with Vortioxetine, particularly if treatment is stopped abruptly (EMA, 2013).

**Role of 5-HT in pain management**

Depending on the type of the pain (acute or chronic) and the receptors involved in the process, the descending serotonin (5-HT) pathways could act as inhibitors or promotors of the spinal nociceptive stimuli. There are 7 types and 15 subtypes of 5-HT receptors that have different structural and pharmacological properties and are included in various physiological functions (Bardin, Lavarenne and Eschalier, 2000). 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 and recently 5-HT7 receptors have been studied for their role in the pain response. 5-HT1 receptor has 6 subtypes from which the 5-HT1A and 5-HT1B receptors have been known as pain modulators (Leopoldo et al., 2011). They are distributed mainly in the central nervous system (CNS), so it is possible for different agonists or antagonist to influence spinal and supraspinal nociceptive signals, including the emotional reaction to pain. Eide et al have found that tail flick reflex in mice is inhibited after the

subarachnoidal administration of 5-HT1A and 5-HT1B agonists. Other authors suggest that 5-HT1B receptors could play both pro- and antinociceptive effects (Cortes-Altamirano et al., 2018). 5-HT3 receptors in the spinal cord mediate the central nucleus of the amygdala and their activation leads to facilitation of persistent pain-like states. Sagalajev et al. have discovered that when 5-HT3 receptors are antagonized at the spinal cord level, the hypersensitivity, produced by amygdaloidal administration of a low dose of glutamate, is reversed. (Sagalajev et al., 2015). 5-HT7 receptors are the most recently studied and their role in the pain response is mainly inhibitory and antinociceptive. According to a study by Yang et al the activation of 5-HT7 receptors leads to a significant antinociceptive effect against inflammatory pain produced by formalin injection (Yang et al., 2014). In summary, the modulation of pain by the 5-HT receptors depends on the distribution of the receptors in the raphe-spinal pathway, the dose of the agonists and antagonist which are administrated, the route of administration, the type and the duration of pain (Cortes-Altamirano et al., 2018).

**Potential analgesic activity of Vortioxetine**

The potential analgesic effect of vortioxetine could be explained by its partial agonism of 5-HT1A and 5-HT1B receptors, the antagonism with 5-HT3 receptors and the inhibition of SERT. The antagonism with 5-HT7 receptors doesn't lead to proalgesic effect because only 20-30% of these receptors are occupied by vortioxetine in comparison with 5-HT3 - 100% and 5-HT1B 79% (Leiser et al., 2014). There are few recent studies involved with the possible analgesic effect of vortioxetine. In an experiment conducted by Zuena et al., chronic inflammatory pain was induced with Complete Freud Adjuvant (CFA) model and chronic constriction injury (CCI) model to two months old CD1 mice, that were treated once daily with vortioxetine 10mg/kg b.w. intraperitoneally (i.p.) for 14 days. The results for the CFA model didn't showed statistically significant analgesic effect of vortioxetine on tactile sensitivity of the mice's hind paws. However chronic treatment of vortioxetine caused analgesia in the CCI model of neuropathic pain measured by mechanical pain thresholds. The results were greater than these of fluoxetine and equivalent with these of venlafaxine (Zuena et al., 2018). In another experiment Micov et al. studied the effect of vortioxetine on pain hypersensitivity and depressive-like behavior in oxaliplatin induced neuropathy in mice. The drug was administrated orally (p.o) with gavage in doses of 1 and 10 mg/kg b.w. for 14 days. It decreased significantly and in dose dependent manner the mechanical allodynia, assessed by von Frey test and cold allodynia, assessed by acetone test. These results correlated with increased levels of 5-HT and NA in the brainstem which were greater than the levels increased by duloxetine. The authors suggest that vortioxetine have potential in the treatment of pain, especially in chemotherapy patients suffering of neuropathy and depressive symptoms (Micov et al., 2020). There is one clinical study conducted by Adamo et al. which evaluated the effects of vortioxetine on burning mouth syndrome experienced by 30 patients. This syndrome is a chronic pain condition that decrease the quality of life and it is described by a burning sensation of the oral mucosa that lasts for more than two hours every day and continues for more than three months. The clinical trial lasted 12 months and the patients were treated with topical clonazepam and vortioxetine (10, 15 and 20 mg). The daily pain was assessed by the Visual Analogue Scale (VAS), the Total Pain Rating Index (T-PRI), was used for the measurement of the severity of pain while the Hamilton Rating Scales for Depression (HAM-D) and Anxiety (HAM-A) measured the severity of anxious and depressive symptoms. Finally, the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to evaluate the quality of sleep. The results showed significant improvement in all five evaluation scales for the 12 months' time interval of the trial with only one patient abandoning the study. The authors conclude that these results demonstrated the efficiency of vortioxetine in the treatment of burning mouth syndrome in the terms of the relief of pain, anxiety, depression and sleep disturbance. Moreover, four patients with oral dyskinesia showed an improvement after six months of therapy (Adamo et al., 2020).

**Conclusion**

Vortioxetine is a novel drug which besides its antidepressant properties has possible analgesic activity. Currently, there are few studies related to the analgesic effect of the drug and

they only investigate neuropathic pain models. Thus, vortioxetine has a potential for further preclinical research that should be carried on with different types of pain models to discover whether or not the drug possesses antinociceptive effects.

## References


**Adamo, D**. et al. (2020) 'Vortioxetine in the treatment of mood disorders associated with burning mouth syndrome: Results of an open-label, flexible-dose pilot study', Pain Medicine (United States), 21(1), pp. 185–194.

**Areberg, J**. et al. (2012) 'Occupancy of the Serotonin Transporter after Administration of Lu AA21004 and its Relation to Plasma Concentration in Healthy Subjects', Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology, 110(4), pp. 401–404.

**Bang-Andersen, B**. et al. (2011) 'Discovery of 1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): A Novel Multimodal Compound for the Treatment of Major Depressive Disorder', Journal of medicinal chemistry, 54, pp. 3206–3221.

**Bardin, L**., Lavarenne, J. and Eschalier, A. (2000) 'Serotonin receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of 5-HT in rats', Pain, 86, pp. 11–18.

**Chen, G**. et al. (2013) 'Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant', Clinical Drug Investigation, 33(10), pp. 727–736.

**Cortes-Altamirano, J. L**. et al. (2018) 'Review: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 and 5-HT7 Receptors and their Role in the Modulation of Pain Response in the Central Nervous System', Current Neuropharmacology, 16(2), pp. 210–221.

**EMA** (2013) 'European Medicines Agency - Brintellix vortioxetine assessment report for an initial marketing authorisation application (EMA/699150/2013)', 44(October 2013), p. 159.

**Hvenegaard, M**. et al. (2012) 'Identification of the Cytochrome P450 and Other Enzymes Involved in the In Vitro Oxidative Metabolism of a Novel Antidepressant, Lu AA21004', Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals, 40, pp. 1357–1365.

**Leiser, S**. et al. (2014) 'Multimodal antidepressant vortioxetine increases frontal cortical oscillations unlike escitalopram and duloxetine - A quantitative EEG study in rats', British Journal of Pharmacology, 171.

**Leopoldo, M**. et al. (2011) 'Serotonin 5-HT7 receptor agents: Structure-activity relationships and potential therapeutic applications in central nervous system disorders', Pharmacology & therapeutics, 129, pp. 120–148.

**McIntyre, R. S**., Lophaven, S. and Olsen, C. K. (2014) 'A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults', International Journal of Neuropsychopharmacology, 17(10), pp. 1557–1567.

**Meyer, J. H**. et al. (2004) 'Serotonin Transporter Occupancy of Five Selective Serotonin Reuptake Inhibitors at Different Doses: An [11C]DASB Positron Emission Tomography Study', American Journal of Psychiatry, 161(5), pp. 826–835.

**Micov, A. M**. et al. (2020) 'Vortioxetine reduces pain hypersensitivity and associated depression-like behavior in mice with oxaliplatin-induced neuropathy', Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. Elsevier Inc, 103, p. 109975.

**Sagalajev, B**. et al. (2015) 'Bidirectional amygdaloid control of neuropathic hypersensitivity mediated by descending serotonergic pathways acting on spinal 5-HT3 and 5-HT1A receptors', Behavioural Brain Research. Elsevier B.V., 282(December), pp. 14–24.

**Sanchez, C**., Asin, K. E. and Artigas, F. (2015) 'Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data', Pharmacology and Therapeutics. Elsevier Inc., 145, pp. 43–57.

**Yang, J**. et al. (2014) 'Different role of spinal 5-HT(hydroxytryptamine)7 receptors and descending serotonergic modulation in inflammatory pain induced in formalin and carrageenan rat models', British Journal of Anaesthesia, 113(1), pp. 138–147. doi: 10.1093/bja/aet336.

**Zohar, J**. et al. (2013) 'A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature', European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 24.

**Zuena, A. R**. et al. (2018) 'Multimodal antidepressant vortioxetine causes analgesia in a mouse model of chronic neuropathic pain', Molecular Pain, 14, pp. 1–32.

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

# КАРИПРАЗИН – НОВА НАДЕЖДА ЗА ПАЦИЕНТИТЕ С ПСИХИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

**Мария Георгиева-Котетарова[1], Христина Златанова[1], Васил Котетаров[2]**
**[1]Катедра Фармакология и Клинична Фармакология, Медицински Факултет, Медицински Университет – Пловдив**
**[2]Клиника по Психиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – Пловдив**

# CARIPRAZINE – A NEW HOPE FOR PSYCHIATRIC PATIENTS

**Maria Georgieva-Kotetarova[1], Hristina Zlatanova[1], Vasil Kotetarov[2]**
**[1]Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv**
**[2]Clinic of Psychiatry and Medical Psychology, UMHAT St. George, Plovdiv**

**Abstract**

Schizophrenia and bipolar disorder are severe and debilitating psychiatric disorders. Despite the availability of numerous antipsychotic drugs, many patients still experience poor outcomes and treatment-limiting adverse side effects. Cariprazine is a novel antipsychotic with unique pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, approved by FDA in 2015. It is both a dopamine type 2 and dopamine type 3 partial agonist and is similar to other atypical antipsychotics in exhibiting antagonistic activity at serotonin type 2A receptors. Cariprazine exhibits higher affinity for the D3 versus the D2 receptor. Initially cariprazine was indicated for the treatment of schizophrenia and acute manic or mixed episodes. In clinical trials cariprazine have demonstrated enhanced efficacy for negative symptoms, compared with other antipsychotics, in patients with high negative symptom scores. In preclinical studies cariprazine showed antidepressant action and recently FDA approved it for the treatment of depression in patients with bipolar I disorder. The objective of the present review is to describe the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of cariprazine, its efficacy, therapeutic potentials and tolerability in the management of psychiatric disorders.

Key words: cariprazine, D3 receptor partial agonist, negative symptoms

## Introduction

Schizophrenia is a chronic psychotic illness characterized by both positive and negative symptoms, resulting in significant impairment. Pathophysiology is associated with abnormalities in interconnected systems of neurotransmitters, primarily dopamine and serotonin, although histamine, glutamate, and gamma-aminobutyric acid (GABA) have been implicated as well. Positive symptoms, which are something exaggerated, include hallucinations or delusions. Negative symptoms, which are lack of something (*e.g.* apathy or anhedonia) represent the impairment of healthy cognitive and emotional behaviour. Hyperactive dopamine transmission and increased D2 receptor (D2R) activation may cause positive symptoms. Hypoactive dopamine transmission and hence less D1 receptor activation in the prefrontal areas may be responsible for negative symptoms (Brish et al, 2014). The D3 receptor is thought to play a role in mood and

cognition, and it has recently emerged as a potential pharmacological target for neuropsychiatric disorders (Gross et al, 2012). D3 receptors (D3Rs) seem to contribute to the origin of negative symptoms (Frank et al, 2018)

Typical antipsychotics such as haloperidol reduce positive symptoms by antagonism of the D2 receptor in the mesocortical pathway, but its blockade of D2 receptors elsewhere results in undesirable side effects such as cognitive impairment, parkinsonism, and hyperprolactinemia. Furthermore, typical antipsychotics do not ameliorate, and may exacerbate, negative symptoms such as apathy, social withdrawal, and anhedonia. Atypical antipsychotics such as olanzapine are preferred because they reduce positive and negative symptoms by antagonism of D2 and serotonergic 5-HT2A receptors. However, they are associated with metabolic adverse effects, such as hyperlipidemia, diabetes mellitus, and weight gain (Scarff et al, 2017).

Cariprazine is a new antipsychotic manufactured by Forest Laboratories (New York, NY) that was approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) for the acute treatment of schizophrenia (1.5–6mg/day) and acute mania/mixed mania in BPI disorder (3–6 mg/day) in September 2015, and for maintenance treatment of schizophrenia in November 2017 (Campbell et al, 2017). Cariprazine is now FDA-approved as a monotherapy for BPI depression (1.5–3.0 mg) as of May 2019, and is currently also in development as an adjunctive treatment for unipolar major depressive disorder (Stahl et al, 2020).

Cariprazine was developed based on the hypothesis that high affinity at D3 and D2 receptors may result in potent antipsychotic efficacy through D2 receptor blockade and confer additional D3 receptor-mediated benefits in the treatment of affective and cognitive deficits associated with schizophrenia and bipolar disorder (Gyertyán et al. 2008).

**Pharmacokinetics**

Cariprazine is rapidly absorbed reaching maximum concentrations in 3−4 h under fasting conditions, with food causing a slight delay but no significant effect on the extent of absorption (Caccia et al, 2013). Once absorbed, cariprazine behaves like most lipophilic antipsychotics, extensively distributing in tissues, with large apparent volume of distributions in animal studies. In the rat, it reached brain concentrations about eight times those in plasma. A feature unique to cariprazine among atypical antipsychotics is its potential as a longacting oral treatment. Cariprazine is extensively metabolized by the cytochrome P450 3A4 enzyme (CYP3A4), and to a lesser extend, by cytochrome P450 2D6. It could be anticipated that potent CYP3A4 inducers, such as carbamazepine, or potent CYP3A4 inhibitors, such as ketoconazole, may impact the plasma levels of cariprazine and its metabolites (Citrome, 2013).

Cariprazine is distinct from all other oral antipsychotics in that there are 3 equipotent contributors (cariprazine and 2 active metabolites) to its efficacy and tolerability for which the main determinants changes over time. The parent drug and desmethyl cariprazine (DCAR) metabolite is responsible for early efficacy and tolerability. Conversely, the didesmethyl cariprazine (DDCAR) metabolite is primarily responsible for later efficacy and tolerability (Campbell et al, 2017). Although cariprazine itself has a halflife of only 2–4 days, its major metabolite, DDCAR has a half-life of 1–3weeks, the longest of any atypical antipsychotic (Citrome, 2013). Thus, on the one hand, effective cariprazine dose may rise over several weeks even though daily dosing stays the same; on the other hand, missing a dose may not be a devastating event. In fact, cariprazine is the only antipsychotic with recommended every-other-day dosing (when cariprazine is taken in the presence of a strong CYP3A4 inhibitor) (Stahl et al, 2020)

**Pharmacodynamics**

Cariprazine is a dopamine-serotonin partial agonist in the same pharmacologic class with brexpiprazole and aripiprazole (Stahl, 2017). Cariprazine is similar to other atypical antipsychotics in exhibiting antagonistic activity at serotonin type 2A receptors. It carries further similarities to aripiprazole and brexpiprazole in exhibiting partial agonist activity at dopamine type 2 (D2), dopamine type 3 (D3), and serotonin type 1A receptors. More specifically, cariprazine binds to D3 dopamine, D2 dopamine, and 5HT2B serotonin receptors with high potency, and to 5HT1A serotonin and 5HT2A serotonin receptors with moderate potency (Kiss et al, 2010). Other receptor

properties include moderate histamine antagonism low alpha-1a antagonism, and no appreciable affinity for muscarinic cholinergic receptors (Cambel et al, 2017).

Perhaps the most unique aspect of cariprazine's pharmacology is that it is D3 preferring, with binding affinity not only higher for the D3 receptor than for the D2 receptor, but with such high affinity binding to the D3 receptor that it is higher than dopamine's affinity for the D3 receptor, meaning that at physiological doses, there is unique blockade of D3 receptors by cariprazine, unlike most other dopamine agonists/ antagonists whose D3 binding is reversible by dopamine (Stahl, 2017). Dopamine D3 receptors are particularly located in limbic areas, the hypothalamus, and the ventral tegmental area. There is intense interest in what this relatively unique high potency D3 partial agonism means for cariprazine's clinical actions.

Of note are observations that cariprazine has procognitive and antidepressant effects, including anti-anhedonia effects in animal models (Duric et al, 2017). These and other data suggest a role for the D3 receptor in reward processing, and this action might be linked to the observed improvement in negative symptoms of schizophrenia, as well as the antidepressant effects in bipolar disorder seen after treatment with cariprazine. One hypothesis for the mechanism of cariprazine's improvement of anhedonia and mood in bipolar disorder is that partial agonist actions at presynaptic D3 autoreceptors in the ventral tegmental area, disinhibits dopamine release in prefrontal cortex, promoting positive dopamine tone (Stahl, 2017). Cariprazine's relatively high binding affinity for serotonin 5HT1A receptors as a partial agonist may also impart antidepressant properties (De Berardis et al, 2016). Additionally, the binding of cariprazine as a partial agonist/antagonist at dopamine D2 receptors may hypothetically underlie some of its antimanic and antipsychotic effects (Stahl et al, 2020).

**Antipsychotic and antimanic effects**

Superiority over placebo on the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score was evidenced at different dosages: 1.5, 3.0, 4.5, 6.0, and 9.0 mg/day. In clinical trials with an active control, cariprazine and risperidone were significantly superior to placebo on PANSS total score and both positive (PANSS positive subscale) and negative (PANSS negative subscale and Negative Symptom Assessment) symptoms of schizophrenia. Significant improvement at week 6 for cariprazine and risperidone versus placebo was also seen on the Clinical Global Impressions – Severity and Clinical Global Impressions – Improvement scales. Dose-response improvements on each of the efficacy outcomes were observed for cariprazine, but the efficacy outcomes were numerically highest for risperidone (Citrome, 2018).

The primary efficacy measure in trials for bipolar mania/ mixed episodes was the Young Mania Rating Scale (YMRS) total score, and the primary outcome was change from baseline at the 3-week end point. Superiority over placebo on the primary outcome was observed at dosages of 3–12 mg/day. Cariprazine-treated subjects had significantly better rates of YMRS response (at least 50% reduction from baseline) and remission (Citrome, 2013).

In clinical trials in patients suffering from schizophrenia with predominant negative symptoms, cariprazine provided significantly greater improvement than risperidone. The difference between treatments seemed to favour cariprazine at every assessment, with statistical significance to week 14. Patients given cariprazine also had a greater improvement in functioning, suggesting that improvement in negative symptoms translated to improved community functioning for these patients. Differences in PANSS total score, positive subscale score, and general psychopathology score were not greater in either group, substantiating that the change in predominant negative symptoms was not a result of improvement in positive or general symptoms (Nemeth et al, 2017).

**Antidepressant effect**

The antidepressant-like efficacy of cariprazine was demonstrated in a chronic mild stress model in rats by reducing anhedonic-like behavior (Papp et al., 2014, Duman et al., 2012). Cariprazine has been shown to significantly attenuate chronic unpredicted stress-induced sucrose consumption in a novel environment in wild-type mice, demonstrating antidepressant-like activity that was comparable with the tricyclic antidepressant imipramine (Duric et al, 2017). It has been proposed that this antianhedonic activity was at least partially mediated by the D3 receptor. These

data suggest a role for the D3 receptor in reward processing, which is thought to be disrupted in schizophrenia and is part of the negative symptom domain.

Several short-term (6 or 8 weeks) double-blind, placebo-controlled, randomized phase II/III clinical trials have investigated cariprazine at doses of 1.5–3.0 mg/day for the treatment of depressive episodes in bipolar I diorder. All of these trials showed that change from baseline to week 6 on the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) was significantly greater in cariprazine-treated patients compared with placebo-treated patients and showed trends to greater efficacy at 3.0 mg/day. Both 1.5mg/ day and 3.0 m/day are approved doses for bipolar depression (Stahl et al, 2020).

**Procognitive effect**

One animal model successfully used to reproduce cognitive abnormalities found in schizophrenia is based on acute or subacute treatment with the NMDA receptor antagonist phencyclidine (PCP), a treatment that induces a transient state resembling schizophrenia in humans. Sub-chronic PCP treatment regimen (2 mg/kg; twice daily for 7 days) produces robust and persistent deficits in behaviors in rats that correspond with the various domains of cognition affected in the illness (attention, executive function, recognition memory) and reduced social behavior, an aspect of negative symptoms. Cariprazine was shown to reverse behavioral, cognitive, and social deficits in PCP-induced animal models of schizophrenia (Neill et al. 2016). Zimnisky et al also demonstrated that cariprazine could exert D3-dependent reversal of acute PCP-induced deficits in social recognition memory, spatial working memory, and attentional set shifting (Zimnisky et al., 2013). Additionally cariprazine have shown a cognitive-enhancing effect in a scopolamine-induced learning impairment paradigm in a water-labyrinth test. Efficacy of cariprazine in this model may also be related to its high affinity and preference for D3 versus D2 receptors (Gyertyan e al, 2011).

**Adverse drug reactions**

Efficacy of cariprazine was established in the dose range of 1.5–9.0 mg/day and tolerability within the dose range of 1.5–12.0 mg/day. There does not appear to be clinically relevant adverse effects of cariprazine on metabolic variables, prolactin or the ECG QT interval. In the fixed dose study of cariprazine that tested 1.5, 3.0, and 4.5 mg/day in subjects with schizophrenia the most common adverse events in the cariprazine groups were insomnia, EPS, akathisia, sedation, nausea, dizziness, vomitimg, anxiety and constipation. Subjects with bipolar mania receiving cariprazine exhibited greater rates of EPS than the subjects in the schizophrenia clinical trial (Citrome, 2018).

The side effect profile of cariprazine is different in patients with bipolar depression compared with patients with manic or mixed episodes, probably because of the differences in dosing and titration between the two sets of studies (Durgam et al, 2015). That is, the most common adverse reactions in the manic/mixed patients, extrapyramidal symptoms and akathisia, were present in a greater percentage of patients than in the bipolar depressed group (Stahl et al, 2020).

**Conclusion**

Continued postmarketing studies with active comparators, longer trial durations, varied cariprazine dose regimens, and combination regimens with other mood stabilizers are critical for better establishment the benefit versus risk ratio of cariprazine in the management of psychiatric illnesses.

**References**

Brisch R, Saniotis A, Wolf R, Bielau H, Bernstein NG, Steiner J, Bogerts B, Braun K, Jankowski Z, Kumaratilake J, Henneberg M, Gos T. Te role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. Front Psychiatry. 2014; 5: 47.

Caccia S, Invernizzi RW, Nobili A, Pasina L. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinica utility of cariprazine in schizophrenia. Ther Clin Risk Manag. 2013; 9:319-28.

Cambell RH, Diduch M, Gardner KN, Thomas C. Review of cariprazine in management of psychiatric illness. Ment Health Clin. 2018; 7:221-229.

Citrome L. Cariprazine for acute and maintenance treatment of adults with schizophrenia: an evidence-based review and place in therapy. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018; 14: 2563–2577

Citrome L. Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. Expert Opin Drug Metab Toxicol. Jan 2013; 9:193–206.

De Berardis D, Orsolini L, Iasevoli F, et al. The novel antipsychotic cariprazine (RGH-188): state-of-the-art in the treatment of psychiatric disorders. Curr Pharm Des. 2016; 22: 5144–5162

Duman R, Duric V, Banasr M, Adham N, Kiss B, Gyertyán I. Cariprazine exhibits dopamine D3 receptor-dependent antidepressantlike activity in the chronic unpredictable stress model of anhedonia. Neuropsychopharmacology. 2012;38 Suppl 1:S84–S85

Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Nemeth G, Laszlovszky I. The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial. Bipolar Disord. 2015; 17: 63–75

Duric V, Banasr M, Franklin T, Lepack A, Adham N, Kiss B, Gyertyan I, Duman RS. Cariprazine exhibits anxiolytic and dopamine D3 receptordependent antidepressant effects in the chronic stress model. Int J Neuropsychopharmacol. 2017; 20: 788–796.

Frank, A, Kiss DJ, Keseru GM, Stark H. Binding kinetics of cariprazine and aripiprazole at the dopamine D3 receptor. Sci Rep. 2018; 8:12509.

Gross G, Drescher K. The role of dopamine D(3) receptors in antipsychotic activity and cognitive functions. Handb Exp Pharmacol. 2012; 213:167–210.

Gyertyán I, Kiss B, Sághy K, et al. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents. Neurochem Int. 2011;59:925–35.

Gyertyán I, Sághy K, Laszy J, Elekes O, Kedves R, Gémesi LI, Pásztor G, Zájer-Balázs M, Kapás M, Ágai Csongor E, Domány G, Kiss B, Szombathelyi Z. Subnanomolar dopamine D3 receptor antagonism coupled to moderate D2 affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: II. Behavioural characterisation of RG-15. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2008; 378: 529–539

Kiss B, Horváth A, Némethy Z, et al. Cariprazine (RGH188), a dopamine D(3) receptor-preferring, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. J Pharmacol Exp Ther. 2010;333:328–40.

Neill JC, Grayson B, Kiss B, Gyertyan I, Ferguson P, Adham N. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology. Eur Neuropsychopharmacol. 2016; 26:3-14.

Nemeth G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmari B, Harsanyi J, Barabassy A, Debelle M, Durgam S, Bitter I, Merder S, Fleischhacker WW. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet. 2017; 389: 1103-1113.

Papp M, Gruca P, Lason-Tyburkiewicz M, Adham N, Kiss B, Gyertyan I. Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression. Behav Pharmacol. 2014; 25: 567-74.

Scarff JR. The prospects of cariprazine in the treatment of schizophrenia. Ther Adv Psychopharmacol. 2017; 7: 237-239.

Stahl SM, Laredo S, Morrissette DA. Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data. Ther Adv Psychopharmacol. 2020; 10:2045125320905752.

Stahl SM. Drugs for psychosis and mood: unique actions at D3, D2, and D1 dopamine receptor subtypes. CNS Spectr. 2017; 22: 375–384.

Zimnisky R, Chang G, Gyertyan I, Kiss B, Adham N, Schmass C. Cariprazine, a dopamine D3-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse. Psychopharmacology. 2013; 226:91-100.

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

# АНКСИОЛИТИЧНО И НЕВРОПРОТЕКТИВНО ДЕЙСТВИЕ НА КАНАБИДИОЛ

**Мария Георгиева-Котетарова, Делян Делев, Илия Костадинов**
**Катедра Фармакология и Клинична Фармакология, Медицински Факултет, Медицински Университет – Пловдив**

# ANXYOLITIC AND NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF CANNABIDIOL

**Maria Georgieva-Kotetarova, Delian Delev, Ilia Kostadinov**
**Department of Pharmacology and Clinical pharmacology, Faculty of Medicine, Medical University-Plovdiv**

**Abstract**

The therapeutic benefits of cannabis have been known since ancient times. In traditional Chinese medicine, cannabis has been used to treat asthma, malaria and gout, and in India for neuralgia, convulsions and migraines. Cannabidiol (CBD) is the major non-psychotomimetic phytocannabinoid present in Cannabis sativa. In clinical practice, the effectiveness of CBD has been proven only in a narrow range of medical conditions, such as: epilepsy, chronic pain, nausea and vomiting caused by chemotherapy. Studies in animal models and in healthy volunteers clearly suggest an anxiolytic-like effect of CBD. Studies show that cannabidiol reduces anxiety via 5-$HT_{1A}$ and cannabinoid receptor activation. Existing preclinical evidence strongly supports CBD as a treatment for generalized anxiety disorder, panic disorder, social anxiety disorder and post-traumatic stress disorder when administered acutely. In the last decade, CBD administration has emerged as a potential therapeutic strategy for the treatment of several neuropsychiatric conditions. A number of preclinical models of cognitive impairment suggest that CBD improves learning and memory. CBD has been proposed to exert neuroprotective effects in neurodegenerative conditions, including Alzheimer's and Parkinson's disease, epilepsy and multiple sclerosis. The present review summarizes data for the anxiolytic and neuroprotective effects of CBD.

Key words: cannabidiol, anxiolytic, neuroprotective

**Въведение**

Терапевтичните ползи от приложението на канабис са известни от древността, когато е използван за лечението на редица заболявания. В традиционната китайска медицина канабис се е използвал за лечение на астма, малария и подагра, а в Индия за невралгии, конвулсии и мигрени. През 19-ти век употребата на канабис става много популярна в Европа и САЩ, където етанолови екстракти от канабис (известна като канабисова тинктура) също били използвани за лечение на различни нарушения като конвулсии при кърмачета, тетанус, холера и бяс. През 19-ти век в Бразилия е използван чай от "maconha" (бразилско име за марихуана) за успокоение, а в началото на 20-ти век са предлагани цигари, съдържащи Cannabis indica за лечение на безсъние (Fraguas-Sanches et al, 2018).

Основни фитоканабиноиди в състава на Cannabis sativa са делта-9-тетрахидроканадибиол (THC) и канабидиол (CBD). THC притежава психоактивни свойства, води до зависимост и може да предизвика психоза. Канабидиол е биоактивна,

непсихогенна субстанция в състава на Cannabis sativa. Канабидиол е изолиран от Cannabis sativa през 1940, но структурата му е установена през 1963 г. Заради липсата на психоактивно действие изследванията върху канабидиол са били пренебрегнати в продължение на години (Reddy, 2017).

Екзогенният CBD действа върху невромодулиращата ендоканабиноидна система (eCBS), която играе важна роля в развитието на централната нервна система (ЦНС), синаптичната пластичност и реакцията към ендогенни и екзогенни токси. От друга страна CBD показва много нисък афинитет към двата канабиноидни рецептора, като упражнява антагонистично или отрицателно модулиращо действие (Ligresti et al, 2016). CBD улеснява сигнализирането на eCBS и повлиява нивата на ендоканабиноидите, като същевременно инхибира тяхното клетъчно повторно захващане чрез свързване с протеини, свързващи мастни киселини (FABPs) (Elmes et al, 2015). Освен това CBD намалява хидролизата на ендоканабиноидите, медиирана от амидхидролаза на мастна киселина (FAAH) и моноацилглицерол липаза (MAGL) (Ligresti et al, 2016). CBD също така усилва блокирането на аденозиновия реъптейк и действа като агонист на преходния рецепторен потенциал на ванилоидния йонен канал TRPV1 (transient receptor potential vanilloid ion channel) и на серотонинергичните 5-$HT_{1A}$ рецептори (Boggs et al, 2018).

Установено е, че CBD има по-добър профил на безопасност в сравнение с други канабиноиди, като например THC. При висока доза от 1500 mg дневно CBD е установена добра поносимост на продукта при животни и хора (Boggs et al, 2018).

В клиничната практика е доказана ефективността на CBD само при тесен кръг от медицински състояния, като например: епилепсия, хронична болка, гадене и повръщане, предизвикано от химиотерапия. Научни хипотези насочват към изучаване на антипсихотичен, антидепресивен, анксиолитичен и прокогнитивен ефект на CBD.

**Канабидиол при стрес и тревожни разстройства**

Страхът и безпокойството са адаптивни реакции от съществено значение за справяне със заплахите за оцеляване. И все пак прекомерният или постоянен страх може да изчерпи адаптацията. Симптомите, възникващи от прекомерен страх и тревожност, се проявяват при редица невропсихични разстройства, включително генерализирано тревожно разстройство (generalized anxiety disorder, GAD), паническо разстройство (panic disorder, PD), посттравматично стресово разстройство (ПТСР, posttraumatic stress disorder, PTSD), социално тревожно разстройство (social anxiety disorder, SAD) и обсесивно-компулсивно разстройство (obsessive compulsive disorder, OCD). Тревожните разстойства са свързани с намалено чувство за благополучие, социална дисфункция и повишен риск за самоубийство (Kroenke et al, 2007). Наличните понастоящем фармакологични лечения включват инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин-норадреналин (SNRI), бензодиазепини, инхибитори на моноаминооксидазата, трициклични антидепресанти и частични агонисти за серотониновия 1А рецептор (5-$HT_{1A}$R). Антиконвулсанти и атипични антипсихотици също се използват за лечение на тревожни разстройства. Тези лекарства са свързани с ограничена ефективност и остатъчни симптоми, особено при ПТСР. Неблагоприятните ефекти могат да ограничат поносимостта и придържането към лечението (Blessing et al, 2015).

eCBS може да предостави по-ефективни и по-безопасни алтернативи на стандартната терапия на тревожните разстройства. Тази система играе важна роля в регулирането на емоционалното поведение. Тя е от съществено значение за синаптичните процеси, които стоят в основата на обучението и емоционалните реакции, особено тези, свързани с потенциално травматични преживявания (Lutz, 2004). Освен това eCBS регулира различни физиологични функции, включително калориен енергиен баланс и имунен отговор. Тази система включва два различни канабиноидни рецептора, техните ендогенни лиганди и ензими, участващи в синтеза и разграждането им. eCBS-медиираната сигнализация се разпростира в цялата ЦНС и периферните тъкани, като регулира пресинаптичното освобождаване както на възбуждащите, така и на инхибиторни невротрансмитери.

Канабиноидните рецептори тип 1 (CB1) са експресирани от периферни и централни неврони, за които се знае, че играят важна роля в тревожността и аверсивното учене, като амигдалата, хипокампуса и мозъчната кора. CB2 рецепторите се експресират най-вече в имунните клетки, като същевременно присъстват и в мозъка (Bitencourt et al, 2018).

CB1 рецепторът (CB1R) е инхибиторен Gi/o рецептор, който е локализиран главно в нервните терминали и се експресира както на ГАМК- ергични, така и глутаматергични неврони (Blessing et al, 2015). В предклинични проучвания е установено, че намаляване на CB1R медиираната сигнализация опосредства анксиогенните ефекти на кортикотропин-рилийзинг хормона в амигдалата (Gray et al, 2015), докато стимулирането му активира отрицателната обратна връзка на невроендокринния стрес отговор, възпрепятстващ неблагоприятния ефект на хроничния стрес. Активирането на CB1R предизвиква анксиолитични ефекти при различни модели на безусловен страх, имащи отношение към множеството домейни на симптомите на редица тревожни разстройства (McLaughlin et al, 2014).

Субстанциите, които са насочени директно към eCBS (като THC, агонисти на CB1 и FAAH инхибиторите), показват бифазен ефект (в ниски дози проявяват анксиолитичен ефект, а в по-високи дози анксиогенен). Употребата на канабис е свързана с дисфория, тревожност и паника, особено при по-висока доза THC (Bonaccorso et al, 2019).

5-$HT_{1A}$ рецепторът (5-$HT_{1A}$R) е също установен таргет за анксиолитичен ефект и от съществено значение за адаптогенното действие на CBD. Докато in vitro проучванията предполагат, че CBD действа като директен агонист на 5-HT1AR, in vivo проучванията демонстрират,че CBD действа като алостеричен модулатор или улесняващ 5-$HT_{1A}$ сигнализация фактор (Rock et al, 2012).

CBD е изследван при различни модели на тревожност. Първоначалните проучвания на CBD при тези модели показват противоречиви резултати: високите дози (100 mg / kg) са неефективни, докато ниските (10 mg / kg) дози са анксиолитични. В по-нататъшни проучвания при тестване на широк диапазон от дози, анксиолитичните ефекти на CBD демонстрират U-образна доза-отговор крива - ефекти са наблюдавани при умерени, но не при по-високи дози (Blessing et al, 2015). При изследвания на остро приложение на CBD без предварителен стрес данните не са категорични- анксиолитични ефекти не са потвърдени при всички проучвания. От друга страна, системното приложение на CBD предотвратява повишената тревожност, причинена от хроничен непредсказуем стрес, като вероятно този ефект е зависим от активирането на CB1R и хипокампалната неврогенеза (Campos et al, 2012; Blessing et al).

Установено е, че системно прилаганият CBD намалява острото увеличение на сърдечната честота и кръвното налягане, предизвикано от стрес, както и забавените (24 h) анксиогенни ефекти на стреса, частично чрез активиране на 5-$HT_{1A}$R (Granjeiro et al, 2011). В субхронично експериментално проучване CBD прилаган ежедневно 1 час след стрес от хищник (предложен модел на ПТСР), намалява дълготрайните анксиогенни ефекти на хроничния стрес, частично чрез стимулиране на 5-$HT_{1A}$R (Campos et al, 2012; Blessing et al).

**Ефекти на канабидиол върху когницията**

Редица изследвания посочват, че канабиса и неговата основна психоактивна съставка тетрахидроканабидиол може да предизвика нарушение на работната памет при хора. Подобни дефицити, особено на краткотрайната памет, са потвърдени при експериментални проучвания с опитни животни при системното приложение на тетрахидроканабидиол и синтетични канабиноиди напр. анандамид. Това е наблюдавано дори, когато се използва при медицински показания и следователно може да доведе до значително ограничение за медицинската марихуана. Съвременни клинични проучвания посочват, че различни сортове канабис, богати на канабидиол предизвикват значително по-леко изразен когнитивен дефицит (Wright et al, 2013). Допълнителни проучвания предполагат, че канабидиол (CBD) осигурява някаква защита от острите и трайни когнитивни ефекти на THC. Morgan et al. установяват, че пушенето на обогатена с CBD марихуана не предизвиква дефицити при

незабавно и забавено припомняне на текст, причинени от канабис, беден на CBD. Субектите, които са изложени на богат на CBD канабис, могат да имат относително запазена памет за разпознаване на лица спрямо тези на канабис, бедни на CBD (Morgan et al, 2012).

Редица предклинични модели на когнитивно увреждане предполагат, че CBD подобрява обучението и паметта, но ефектът на CBD върху когнитивния дефицит при шизофрения е неясен. Osborne et al. изследват ефекта на канабидиол върху когнитивните способности при експериментален модел на шизофрения (Osborne eta la, 2017). Пренаталната инфекция с полиинозиново-полицитидилова киселина (poly I:C), синтетичен двуверижен РНК вирус, е добре документиран модел на шизофрения-подобен фенотип (Meyer, 2014). Работната памет и разпознавателна способността са оценени чрез разпознавателен тест (novel object recognition test, NORT) и Т-лабиринт с подкрепление, а тестът за социално взаимодействие е използван за оценка на общителността. Приложението на CBD значително е подобрило разпознаването, дефицитът на работната памет и социалното взаимодействие, не повлиява общото телесното тегло, приема на храна или вода и няма ефект при контролни животни (Osborne et al, 2017).

Невропротективните ефекти на канабидиол се потвърждават и при експериментален модел на когнитивно и емоционално нарушение, предизвикано чрез билатерална оклузия на каротидна артерия при мишки. Краткосрочното лечение с 10 mg/kg CBD предотвратява когнитивните и емоционални нарушения, намалява невродегенерация на хипокампа, увреждането на бялото вещество и глиалната активация, предизвикани от оклузия на каротидната артерия. При животните с предизвикана исхемия приложението на CBD води до повишаване нивата мозъчния невротрофичен фактор (BDNF) в хипокампа, стимулиране на неврогенезата и дендритното преструктуриране в хипокампа (Mori et al, 2017).

През последното десетилетие прилагането на CBD се очертава като потенциална терапевтична стратегия за лечение на няколко невропсихиатрични състояния. Предполага се, че CBD може да упражнява неврозащитни ефекти при невродегенеративни състояния, включително Болест на Алцхаймер и Паркинсон, епилепсия и множествена склероза. При исхемичните разстройства CBD намалява увреждането на невроните както in vitro, така и in vivo при модели на хипоксия /исхемия. Канабидиол също увеличава процента на преживяемост, намалява инфарктния обем, подобрява неврологичните резултати и двигателната координация в модел на инсулт, индуциран от оклузия на средна церебрална артерия при мишки (Mori et al, 2017).

**Библиография**

Bitencourt R.M., Takahashi R.N. Cannabidiol as a therapeutic alternative for post-traumatic stress disorder: from bench research to confirmation in human trials.Front Neurosci. 2018; 12:502.

Blessing E.M., Steenkamp M.m., Mazanares J, Marmar C.R. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. Neurotherapeutics. 2015; 12 (4): 825–836.

Boggs, D.L., Nguyen, J.D., Morgenson, D., Ta*ff*e, M.A., Ranganathan, M. Clinical and preclinical evidence for functional interactions of cannabidiol and Δ9- Tetrahydrocannabinol. Neuropsychopharmacology. 2018; 43 (1): 142–154.

Bonaccorso S, Ricciardi A, Zangani C, Chiappini S, Fabrizio Schifano. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: a systemic review. Neurotoxicology. 2019; 74:282-298.

Campos AC, Ferreira FR, Guimaraes FS. Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress: possible involvement of 5HT1A receptors. J Psychiatr Res 2012;46:1501-1510.

Elmes, M.W., Kaczocha, M., Berger, W.T., Leung, K., Ralph, B.P., Wang, L., et al., Fatty acid-binding proteins (FABPs) are intracellular carriers for *Δ*9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). J. Biol. Chem. 2015; 290 (14): 8711–8721

Fraguas-Sanchez AI, Torres-Suarez AI. Medical use of cannabinoids. Drugs. 2018; 78:1665-1703.

Granjeiro EM, Gomes FV, Guimaraes FS, Correa FM, Resstel LB. Effects of intracisternal administration of cannabidiol on the cardiovascular and behavioral responses to acute restraint stress. Pharmacol Biochem Behav 2011;99:743-748.

Gray, J.M., Vecchiarelli, H.A., Morena, M., Lee, T.T.Y., Hermanson, C.J., Kim, A.B., et al., Corticotropin-releasing hormone drives anandamide hydrolysis in the amygdala to promote anxiety. J. Neurosci. 2015; 35: 3879–3892.

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Lowe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. Ann Intern Med 2007;146:317-325

Ligresti A, De Petrocellis L, Di Marzo V. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. Physiol Rev. 2016; 96(4):1593–659

Lutz, B. Endocannabinoid signals in the control of emotion. Curr. Opin. Pharmacol. 2004; 9: 46–52.

McLaughlin RJ, Hill MN, Gorzalka BB. A critical role for prefrontocortical endocannabinoid signaling in the regulation of stress and emotional behavior. Neurosci Biobehav Rev. 2014; 42: 116-131.

Meyer U. Prenatal poly(I:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. Biol Psychiatry. 2014; 75: 307–315.

Morgan, C.J.A., Gardener, C., Schafer, G., Swan, S., Demarchi, C., Freeman, T.P., et al., Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. Psychol. Med. 2012; 42 (2): 391–400.

Mori MA, Meyer E, Soares LM, Milani H, Guimaraes FS, de Oliveira RMW. Cannabidiol reduces neuroinflammation and promotes neuroplasticity and functional recovery after brain ischemia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017; 75: 94-105.

Osborne AL, Solowij N, Babic I, Huang XF, Weston-Green K. Improved social interaction, recognition and working memory with cannabidiol treatment in a prenatal infection (poly I:C) rat model. Neuropsychopharmacology. 2017; 42(7): 1447-1457.

Reddy D.S. The utility of cannabidiol in the treatment of refractory epilepsy. Clin Pharmacol Ther. 2017; 101(12):182-184.

Rock EM, Bolognini D, Limebeer CL, et al. Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT(1A) somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. Br J Pharmacol. 2012; 165:2620-2634.

Wright JMJ, Vandewater SA, Taffe MA. Cannabidiol attenuates deficitsof visuospatial associative memory induced by 9-tetrahydrocannabinol. Br. J.Pharmacol. 2013; 170 (7): 1365–1373

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

# АТОМОКСЕТИН – АЛТЕРНАТИВА В ЛЕЧЕНИЕТО НА СИНДРОМ НА ДЕФИЦИТ НА ВНИМАНИЕТО И ХИПЕРАКТИВНОСТ

**Наталия Вилмош, Илин Кандиларов**
**Катедра „Фармакология и клинична фармакология“, Медицински факултет, Медицински Университет Пловдив**

# ATOMOXETINE – AN ALTERNATIVE IN THE TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

**Natalia Vilmosh, Ilin Kandilarov**
**Department of Pharmacology and clinical pharmacology, Medical University of Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract**

**Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a disease of the neurodevelopment which affects the quality of life. ADHD is usually diagnosed in childhood, but the number of adult patients suffering from this pathological condition is increased. More than a half children and almost 90% from adults with ADHD have a comorbid psychiatric disorder.**

**Pharmacological treatment includes medicines which affect reuptake of norepinephrine. Atomoxetine is a new drug with the same mechanism of action. Despite that, it has been registered for the first time in Bulgaria in 2014, it becomes more popular in 2019. Atomoxetine can be used by comorbid psychiatric patients due to lack of exacerbation of accompanying disorders.**

**The inhibition of norepinephrine reuptake is associated with cardiovascular side effects. Atomoxetine increases diastolic and systolic blood pressure and heart rate in children and adolescent patients which is similar to the effects of amphetamines (AMP), but in contrast to AMP Atomoxetine does not cause dependence.**

**Key words: Atomoxetine, ADHD, norepinephrine, cardiovascular side effects**

## Introduction

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is a disease of the neurodevelopment with a big impact of the quality of life. It’s a common condition and in 2017 up to 7% from children and about 5% from adults have been diagnosed with it. (Sroubek A**,** Kelly M, Li X, 2013) Despite increasing the frequency worldwide, there is still not unified definition about this disorder, because it is not well researched.

It is suggested that disturbances in dopamine mediation in prefrontal cortex and striatum as well as locus coereleus-norepinephrine system, which is probably responsible for the regulation of the excitation and some types of attention, play a role in the attention deficit hyperactivity disorder. Another hypothesis is that not only the secretion of both monoamines – dopamine and norepinephrine, but also disturbances in their metabolism, transport and receptors play a role in the pathogenesis of ADHD. (Yu G, Li G-F, Markowitz JS., 2016) These findings should be the subject

of ongoing studies. Electroencephalogram (EEG) studies have established that the normal spontaneous activity in the brain during resting state is less inhibited in ADHD individuals. Similar results from EEG examination are observed by learning disorders, obsessive compulsive disorder, some types of dementia. Magnetic resonance imaging (MRI) research ascertain changes of the normal cerebrum structure – the volume of the caudate nucleus is smaller and the thickness of the cerebral cortex, of the white matter in frontal regions in both hemispheres and the cerebellum are reduced. Another area, affected structurally and functionally in ADHD patients is cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop, which regulates emotion, cognitive processes and attention. (Yu G, Li G-F, Markowitz JS., 2016)

Although, the exact mechanisms, by which the attention works are unclear, it is established, that there are several types of attention. The specific areas, which play a role in ADHD are still not well known. According to some studies the most affected are executive and alerting attention, but orientation skills are not affected. The patients with ADHD can recognize the different stimuli similarly to the individuals without the disorder, but they have problem to filtrate them, which results in inattention. (Sroubek A**,** Kelly M, Li X, 2013)

Another problem in ADHD patients is the existence of comorbid psychiatric disorder. Most often diagnosed are anxiety, depression, substance abuse. A research from 2017 has established that more than a half children have at least one accompanying condition and 26% - 2 or more. In adulthood the percent has been increased to 87% for one disorder and more than 50% for two or more. (Clemow DB et al., 2017)

The therapy of attention deficit hyperactivity disorder includes different stimulants – Methylphenidates, Amphetamines, which are contraindicated by comorbid patients. Stimulants have also many side effects, including substance abuse, cardiovascular and other.

An alternative in the treatment of ADHD is Atomoxetine - selective norepinephrine reuptake inhibitor, which does not cause dependence. Its efficiency is similar to the stimulants, but Atomoxetine is preferred for patients, both children and adults, with accompanying psychiatric conditions. The comorbidity does not reduce drug effects according to the treatment of ADHD. In addition, the lack of dependence is the main reason Atomoxetine to be “first line therapy” for patients with high risk from substance abuse. (Clemow DB et al., 2017)

**Pharmacokinetics**

Atomoxetine is well soluble in water. Its pharmacokinetic profile includes rapid absorption after oral administration with maximal plasma concentration up to second hour and bioavailability between 63 and 94% depending on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) subtype of the individual, because of its first pass metabolism. Almost 99% from plasma levels of Atomoxetine are bound to proteins, predominantly albumin. (https://www.drugbank.ca/)

The biotransformation is in the liver mainly in CYP2D6 pathway and depends on its activity. The main metabolite is 4-hydroxy-atomoxetine and its plasma levels are measured in both poor (people with reduced activity of cytochrome P450 pathways) and extensive (people with high activity of cytochrome P450 pathways) metabolizers. It is established that 4-hydroxy-atomoxetine has also the ability to inhibit the reuptake of norepinephrine, but its activity and plasma concentrations are much lower than these of Atomoxetine. The metabolite has rapid glucoronidation (phase II in liver metabolism) in people with normal activity of CYP2D6 pathway. The drug half-life in this cases is around 3hours. In individuals with reduced cytochrome activity the same metabolite is formed slowly with half-life up to 5.6 hours. (Yu G, Li G-F, Markowitz JS., 2016) (https://www.drugbank.ca/)

The route of elimination is mostly with the urine and the main fraction is the metabolite 4-hydroxy-atomoxetine. Less than 3% is excreted unchanged and up to 17% is eliminated in the feces. (https://www.drugbank.ca/)

**Mechanism of action**

The main mechanism of action of Atomoxetine is selective inhibition of the norepinephrine transporter. This decreases the reuptake of norepinephrine from the brain cells.

New data from studies with positron emission tomography (PET) images shows that the drug also affects serotonin and glutamate mediation, binding the serotonin transporter and blocking the NMDA receptor. It is established that Atomoxetine is inhibitor of G protein-activated inward rectifier potassium channel and partial agonist of kappa-type opiod receptors. There is data for the secondary impact of Atomoxetine on dopamine mediation. (https://www.drugbank.ca/)

Another studies with functional magnetic resonance imaging (fMRI) shows changes in the activation in different brain zones, which are connected with the behavior – inhibition in right inferior frontal gyrus and anterior cingulate as well as increased activation in left prenucleus. Some studies indicate that Atomoxetine affects the prefrontal cortex. (Fan L-Y, Chou T-L, Gau SSh-F, 2017)

**Effects**

Atomoxetine reduces significantly some of the symptoms of ADHD, assessed with rating scales from the first week of the treatment. This effect increases over the time of the treatment, which can improve the quality of life of these patients. There are evidences that the drug can enhance inhibitory control in healthy people and in some cases of the disorder, targeting specific brain zones. (Wietecha LA et al., 2016)

In children and adults Atomoxetine reduces the symptoms of anxiety, oppositional defiant and sleep disorders, but does not affect in negative or positive way different types of depression or bipolar disorder. In addition, there is hypothesis that oppositional defiant disorder could increase the efficacy of the drug against ADHD. On the other hand, despite that ADHD and depression affect similar brain zones and pathways, Atomoxetine does not improve depressive symptoms by itself and there is no reported antidepressant activity. (Clemow DB et al., 2017)

In regard to substance abuse the results depend on the age of the patients. In children there is no significant difference between Atomoxetine and placebo. In adults, the drug effects on substance abuse are associated with the type of the dependence. Atomoxetine affects the use of alcohol and nicotine, but not this of cannabis and cocaine. The drug is effective in the treatment of polysubstance abuse. (Clemow DB et al., 2017)

The mechanism of action of Atomoxetine suggests possible analgesic effect of the drug. Data from preclinical researches shows the ability of Atomoxetine to reduce the neuropathic pain and pain caused by thermal stimuli. In addition, it is established that some substances, which effect is due to inhibition of norepinephrine and dopamine receptors, possess the ability to change the answer to painful stimuli, applied independently or with Atomoxetine. It is expected that selective and non-selective α and β blockers reverse the analgesic effect of Atomoxetine as well as Sulpiride, blocker of dopamine D2/D3 receptors. When applied independently phenolamine (non-selective α blocker) and Sulpiride do not show significant effect on thermal painful stimuli. (Barbaros MB et al., 2018)

**Side effects**

Although some studies do not report that Atomoxetine is associated with worsening of any symptoms of bipolar disorder, there is scientific data that the drug should be used with care in treatment of comorbid patients with ADHD and bipolar disorder, because it could induce mixed or manic episodes. Other reported psychiatric side effects of Atomoxetine are anxiety, depression, mania, tics. The drug also could lead to suicidal thoughts in children and adolescents. (https://www.drugbank.ca/) However, there is no statistical significance between the treatment with Atomoxetine, compared with stimulants and increased suicidal risk in children and adolescents. (Linden St et al., 2016)

The drug has adverse events on cardiovascular system related to its mechanism of action. It can cause myocardial infarction, stroke and sudden death. This side effects are reported at usual doses of Atomoxetine. It also increases systolic and diastolic blood pressure and heart rate in small, but significant rate. After multiple evaluations the highest impact hasn't been reported until the $12^{th}$ month from the beginning of the treatment, depending on the time of first measurement. At the $24^{th}$ month there is no significant changes in the values of these indicators compared to the baseline. It should be noted that in the most studies patients with previous existing cardiovascular

problems are usually excluded and these, who have developed such a type side events, are withdrawn. (Hennissen L et al., 2017)

Another reported cardiovascular adverse effects are arrhythmia, palpitations and ECG abnormalities, which are also related to the inhibition of norepinephrine reuptake. The stimulants like Methylphenidates and Amphetamines, which are usually "first line" therapy of ADHD, have the similar side effects on cardiovascular system. Meta-Analysis from 2017 established that the reported cardiovascular adverse events of Atomoxetine are a little more than these of stimulants. Despite that, there is no significant difference between these three medications. The same team have found that the changes in values of this indicators do not depend on dose, gender and age of the patient, presence or absence of comorbidity and type of ADHD. (Hennissen L et al., 2017)

Despite that there is no data from clinical trials for liver injuries caused by Atomoxetine, it is reported that the treatment with it could be associated with severe liver dysfunction and in rare cases the medicine can cause liver failure. This is the reason to recommend laboratory test in order to determine the changes in liver enzymes upon the first symptoms of liver dysfunction like alterations in the urine color, pruritus, tension in right upper quadrant or unexplained influenza like symptoms. It is also necessary to discontinue the treatment with Atomoxetine in the presence of jaundice or laboratory evidence of liver injury. (https://www.drugbank.ca/)

**Conclusion:**

Regardless of the relatively high frequency of the disorder and the ongoing researches, there is insufficient scientific information about ADHD. The first-line therapy with stimulants has many contraindications as well as many side effects and this is the main reason for the need of new alternatives in the treatment of ADHD such as Atomoxetine. Despite the fact that, the drug is not stimulant, it could improve the symptoms of the disorder and it is first line therapy in comorbid patients. Moreover, it could be used in the pain management. However, Atomoxetine should be used with caution in the cases of heart and/ or liver problems, because of its mechanism of action and pharmacokinetics, as well as in some psychiatric conditions.

**References**


**Barbaros MB** et al., (2018), Antihyperalgesic Activity of Atomoxetine on Diabetes-Induced Neuropathic Pain: Contribution of Noradrenergic and Dopaminergic Systems, Molecules 23 (8): 2072

**Clemow DB** et al. (2017), A review of the efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adult patients with common comorbidities, Neuropsychiatr Dis Treat., 13: 357–371

**https://www.drugbank.ca/**

**Fan L-Y**, Chou T-L, Gau SSh-F, (2017), Neural Correlates of Atomoxetine Improving Inhibitory Control and Visual Processing in Drug- Naıve Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Human Brain Mapping, 38:4850–4864

**Hennissen L** et al. (2017), Cardiovascular Effects of Stimulant and Non-Stimulant Medication for Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials of Methylphenidate, Amphetamines and Atomoxetine, CNS Drugs, 31:199–215

**Linden St** et al. (2016), Risk of Suicidal Events With Atomoxetine Compared to Stimulant Treatment: A Cohort Study. Pediatrics, 137 (5): e20153199

**Sroubek A,** Kelly M, Li X. (2013), Inattentiveness in attention-deficit/hyperactivity disorder, Neurosci Bull, 29(1): 103- 110

**Wietecha LA** et al. (2016), Atomoxetine Increased Effect over Time in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated for up to 6 Months: Pooled Analysis of Two Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trials, CNS Neurosci Ther., 22(7): 546–557

**Yu G**, Li G-F, Markowitz JS. (2016), Atomoxetine: A Review of Its Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Relative to Drug Disposition, J Child and Adolesc Psychopharmacol, 26 (4): 314 – 326

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

# ОБЕМНИ ПРОМЕНИ ПРИ ХРОНИЧНИ АПИКАЛНИ ПЕРИОДОНТИТИ СЛЕД ЕНДОДОНТСКО ЛЕЧЕНИЕ

**Теодора Къртева*, Екатерина Къртева*, Донка Кескинова***, Петя Каназирска**, Георги Йорданов**, Нешка Манчорова***

*** Катедра „Оперативно зъболечение и ендодонтия“, Факултет по дентална медицина, Медицински Университет - Пловдив**

****Катедра по образна диагностика, дентална алергология и физиотерапия, Факултет по дентална медицина, Медицински Университет - Пловдив**

*****Катедра „Приложна и институционална социология", Пловдивски университет "Паисий Хилендарски"**

# VOLUMETRIC CHANGES OF CHRONIC PERIAPICAL LESIONS FOLLOWING ENDODONTIC TREATMENT

**Teodora Karteva*., Ekaterina Karteva*, Donka Keskinova***, Petya Kanazirska**, Georgi Jordanov**, Neshka Manchorova***

*** Operative Dentistry and Endodontics, Medical University - Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria**

**** Department of Imaging Diagnostics, Dental Allergology and Physiotherapy, Faculty of Dental Medicine, Medical University - Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria**

***** Department of Applied and Institutional Sociology, University of Plovdiv Paisii Hilendarski, Plovdiv, Bulgaria**

## Abstract

Cone Beam Computed Tomography (CBCT) has been successfully implemented in the field of Endodontics as it has enhanced the diagnosis of periapical radiolucencies. The purpose of this study was to examine the preoperative volume of periapical lesions measured from CBCT images and its changes following non-surgical endodontic treatment.

The sample group comprised of teeth diagnosed with periapical radiolucencies of endodontic origin (n=31). The initial assessment of the lesions' volume was performed with limited-volume CBCT. All teeth underwent non-surgical endodontic treatment and were reassessed 10 months later following the same diagnostic protocol. The pre- and post-treatment volumes were compared.

Seventeen of the cases were healed, twelve of the cases were assessed as healing, in one of the cases the treatment was unsuccessful and one patient did not attend follow-up appointments. No correlation between lesion volume and the rate of the healing process was established.

Within the limitations of this study, CBCT is a useful method for the assessment of periapical lesions volume. Further research is required to assess the influence of the preoperative volume of the periapical lesion on the healing process.

This work was supported by the Bulgarian Ministry of Education and Science under the National Research Programme "Young scientists and postdoctoral students" approved by DCM # 577 / 17.08.2018.

**Keywords: Asymptomatic apical periodontitis, CBCT, Endodontics**

**Introduction**

CBCT is a contemporary imaging modality with a wide range of applications in dentistry. In recent years, it has been successfully implemented in the field of Endodontics as it has enhanced the diagnosis of periapical radiolucencies and their surgical treatment planning.

The imagining modality of choice in the routine endodontic clinical practice remains the conventional or digital periapical radiography (Estrela et al. 2008; Özen et al. 2009; Patel et al. 2009). Nevertheless, the technique has a number of limitations stemming from the fact that the information is rendered in only two dimensions (Bender 1997). CBCT offers a promising alternative to the conventional techniques, even though its use in the clinical practice remains limited due to the higher radiation dose (Li 2013). The three dimensional reconstruction provides precise and clinically relevant information (Low et al. 2008). CBCT images also allow investigators to calculate the volume of a region of interest. The volume determination of periapical radiolucencies of endodontic origin has not been sufficiently addressed. This information can enhance treatment planning as well as provide a basis for the assessment of postoperative healing. Therefore, the purpose of this study was to examine the preoperative volume of periapical lesions measured from CBCT images and its changes following non-surgical endodontic treatment.

**Materials and Methods**

Patients referred to the Department of Operative Dentistry and Endodontics at the Medical University – Plovdiv were screened for periapical lesions of endodontic origin. Thirty-one of them were enrolled in the study. Indications for a preoperative CBCT were present in all cases. The initial assessment of the apical lesions' volume was performed with limited-volume CBCT in accordance with the ALARA principles and the AAE and AAOMR Joint Position Statement on the use of CBCT in Endodontics (Fayad et al. 2015). The Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)–based image data sets of each patient were imported into the dedicated Planmeca Romexis Viewer (Planmeca Oy, Helsinki, Finland). Lesion volume was calculated following an automatic segmentation protocol. The results were compared with the diameters of the lesions. Non-surgical endodontic treatment was performed on all of the diseased teeth. Patients were reassessed in 10 months, with one patient drop-out. Limited-volume CBCT was performed again on the teeth and lesion volume was calculated following the same protocol. The pre- and post-treatment volumes were compared.

**Results**

A total of 61 lesions were assessed in the study. Lesions were completely healed in 57% of the cases, while in 40% of the cases only decrease in their volume was observed. One case (3%) demonstrated lack of change in lesion volume. The distribution of the pre- and post-treatment volumes and diameters of the lesions are presented on Table 1.

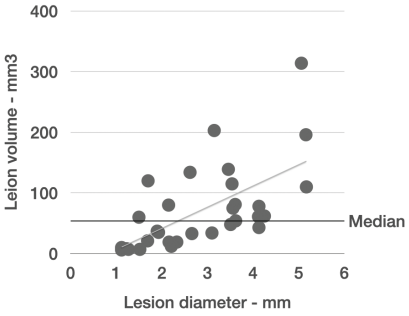
**Table 1: Pre- and post-treatment volume and diameter distribution**

| Group | N | Mean | 95% CI | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|
| **Pre-treatment** | | | | | |
| Diameter | 31 | 2.86 | 2.78, 2.94 | 1.12 | 5.17 |
| Volume | 31 | 71.64 | 67.2, 76 | 6 | 314 |
| **Post-treatment** | | | | | |
| Diameter | 30 | 1.33 | 1.08, 1.58 | 0.5 | 3.12 |
| Volume | 30 | 19.8 | 17.5, 22.1 | 0 | 137 |

CI: Confidence Interval
Diameter (mm)
Volume ($mm^3$)

Pearson correlation analysis revealed a positive correlation between diameter and volume before treatment (Pearson coefficient 0.625, p=0.00) and after treatment (Pearson coefficient 0.914, p=0.00) as presented on Figure 1 and 2. The post-treatment volume of the lesions was significantly lower than the pre-treatment volume (p<0.01).

**Figure 1 Correlation between image diameter and volume before treatment**



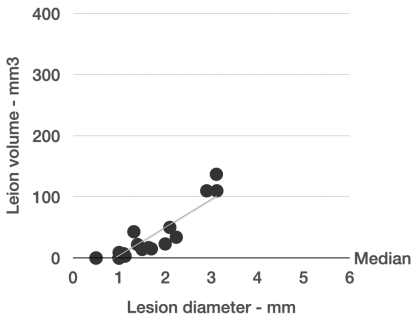




**Figure 2 Correlation between image diameter and volume after treatment**

**Discussion**

Endodontically compromised teeth are retained successfully through root canal treatment as it is the effective way to reduce the symptoms and treat periapical disease. However, treatment success can only be successfully evaluated with radiographic examination, which is an essential part of every endodontic procedure. The assessment of lesion size progression and may indicate long-term success or failure (Cotton et al. 2007; Huumonen and Ørstavik 2013).

The main finding of this study was that changes in lesion volume following non-surgical endodontic treatment can be monitored with limited-volume CBCT. The three-dimensional images allowed us to visualize the complete healing of the lesions and the restoration of the apical periodontal ligament in 57% of the cases. A decrease in lesion volume was observed in all other but one cases. Nevertheless, given the high sensitivity of the method and the short follow-up period, we propose that this is an indication of a successful endodontic procedure. We suggest that complete healing of the lesions will occur in the future and attribute the observed discrepancy of the results to the varying lesion size and rate of bone remodeling between individuals. CBCT allows investigators to plot volumetric changes through time and this can be utilized in future endodontic follow-up protocols.

Assessment of the diameter of periapical radiolucencies on CBCT has been widely used in endodontics. Another finding from our study was a positive correlation between lesion diameter and volume. Studies have shown that the volume of the preoperative periapical lesions is important and has a significant effect on the outcome of endodontic microsurgery (Kim et al. 2016). We therefore propose the assessment of lesion volume as an alternative and accurate method in the pre- and post-treatment evaluation of periapical radiolucencies. The automatic threshold volume generation method we use is a fast, easy and accurate. It enabled us to monitor the disappearance of the lesions or decrease in their volume. In one of the cases, the method revealed a persistent endodontic lesion and allowed us to quickly and efficiently refer the patient for surgical endodontic procedure, despite the short follow-up period.

**Conclusions**

Within the limitations of this study, CBCT is a useful method for the assessment of periapical lesions volume. We conclude that the outcome of non-surgical endodontic treatment can be

monitored with limited-volume CBCT. This can be the basis of informed clinical decision-making for patient monitoring or planning an alternative intervention in the field of Endodontics.

This work was supported by the Bulgarian Ministry of Education and Science under the National Research Programme "Young scientists and postdoctoral students" approved by DCM # 577 / 17.08.2018.

**References**:

Ahlowalia, M. S. et al. 2013. "Accuracy of CBCT for Volumetric Measurement of Simulated Periapical Lesions." International Journal of Science and Research (IJSR) 5(6): 1697–1702.

Bender, I. B. 1997. "Factors Influencing the Radiographic Appearance of Bony Lesions." Journal of Endodontics 8(4): 161–70.

Cotton, Taylor P. et al. 2007. "Endodontic Applications of Cone-Beam Volumetric Tomography." Journal of Endodontics 33(9): 1121–32.

Estrela, Carlos et al. 2008. "Accuracy of Cone Beam Computed Tomography and Panoramic and Periapical Radiography for Detection of Apical Periodontitis." Journal of Endodontics 34(3): 273–79.

Fayad, Mohamed I. et al. 2015. "AAE and AAOMR Joint Position Statement Use of Cone Beam Computed Tomography in Endodontics 2015 Update." Journal of Endodontics 41(9): 1393–96.

Huumonen, Sisko, and Dag Ørstavik. 2013. "Radiographic Follow-up of Periapical Status after Endodontic Treatment of Teeth with and without Apical Periodontitis." Clinical Oral Investigations 17(9): 2099–2104.

Kim, Dohyun et al. 2016. "Influence of Size and Volume of Periapical Lesions on the Outcome of Endodontic Microsurgery: 3-Dimensional Analysis Using Cone-Beam Computed Tomography." Journal of Endodontics 42(8): 1196–1201.

Li, Gang. 2013. "Patient Radiation Dose and Protection from Cone-Beam Computed Tomography." Imaging Science in Dentistry 43(2): 63.

Liang, Y. H. et al. 2014. "Detection and Measurement of Artificial Periapical Lesions by Cone-Beam Computed Tomography." International Endodontic Journal 47(4): 332–38.

Low, K. M T, Karl Dula, Walter Bürgin, and Thomas von Arx. 2008. "Comparison of Periapical Radiography and Limited Cone-Beam Tomography in Posterior Maxillary Teeth Referred for Apical Surgery." Journal of Endodontics 34(5): 557–62.

Özen, Tuncer et al. 2009. "Interpretation of Chemically Created Periapical Lesions Using 2 Different Dental Cone-Beam Computerized Tomography Units, an Intraoral Digital Sensor, and Conventional Film." Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 107(3): 426–32.

Patel, S., A. Dawood, E. Whaites, and T. Pitt Ford. 2009. "New Dimensions in Endodontic Imaging: Part 1. Conventional and Alternative Radiographic Systems." International Endodontic Journal 42(6): 447–62.

Pinsky, H. M. et al. 2006. "Accuracy of Three-Dimensional Measurements Using Cone-Beam CT." Dentomaxillofacial Radiology 35(6): 410–16.

Wang, Y. et al. 2013. "Accuracy of Volumetric Measurement of Simulated Root Resorption Lacunas Based on Cone Beam Computed Tomography." Orthodontics and Craniofacial Research 16(3): 169–76.

**Address for correspondence**

Teodora Georgieva Karteva,

PhD Department of Operative Dentistry and Endodontics,

Faculty of Dental Medicine, Medical University - Plovdiv 15A

Vassil Aprilov Boulevard, Plovdiv, 4002 Bulgaria

Email: teodora.karteva@mu-plovdiv.bg

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

# ИНФОРМИРАНОСТ НА НАСЕЛЕНИЕТО ОТНОСНО ДЪРЖАВНИТЕ ИНСТИТУЦИИ В БЪЛГАРИЯ ЗА ЗАЩИТА И МЕДИЦИНСКО ОСИГУРЯВАНЕ ПРИ НАВОДНЕНИЕ

**Румяна Етова[1], Десислава Тодорова[2], В. Славова[3]**
**[1]Катедра „Епидемиология и МБС", Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив**
**[2]Катедра „Превантивна медицина", Факултет по обществено здраве, Медицински университет – София**
**[3]Катедра „Неврология, психиатрия и МБС", Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора**

# AWARENESS OF THE POPULATION ABOUT THE STATE INSTITUTIONS IN BULGARIA FOR FLOOD PROTECTION AND MEDICAL INSURANCE

**Rumyana Etova[1], Desislava Todorova[2], V. Slavova[3]**
**[1]Department of Epidemiology and MBS, Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv**
**[2]Department of Preventive Medicine, Faculty of Public Health, Medical University of Sofia**
**[3]Department of Neurology, Psychiatry and MBS, Faculty of Medicine, Thracian University - Stara Zagora**

**Abstract:**

**Recently, floods in Bulgaria have been a challenge for public authorities and citizens. The study is for analyzing the awareness of the institutions and population about flood protection and medical insurance.**

**Material and methods: With descriptive and comparative methods it is established to what extent certain state bodies and those working outside these institutions show awareness regarding the structures responsible for the rescue and hygienic-anti-epidemic activities during floods. In the period 2014 - 2016 were used 309 respondents from different cities along the Maritsa River. Respondents working in RD "PBZN", RHI, BRC and people with different jobs.**

**Results: The survey shows that the field of their portfolio the respondents are familiar with the activities of their structure. However, 60% of the respondents from RHI and BRC and other are not aware of which state institution is responsible for the rescue measures. 67.1% of the respondents in RD "PBZN" do not know that RHI is the institution performing hygienic and anti-epidemic measures in case of floods. 42% of the respondents from the BRC and other respondents are not informed about the activity of RHI about floods.**

**Conclusion: In case of floods, the awareness of the state structures and population about rescue and hygienic-anti-epidemic measures is extremely important. The survey found insufficient awareness of institutions and the population. A in-depth study of the causes and the taking of adequate measures and decisions to deal with them is needed.**

**Key words: flood, awareness, state institutions, population**

**Въведение:** Наводненията са най-честите бедствия както в световен мащаб, така и в България. Те са предизвикателство не само за държавните органи, но и за граждани, застрахователни компании, фирми, политици и др. Един от ключовите въпроси в изпълнението на политиката при наводнения е баланса между правомощията, отговорностите, координацията и гъвкавостта между държавните институции и населението. Затова е необходима подобрена комуникация между институции, министерства, правителствени и неправителствени организации, експерти, медии, публични и частни агенции, включително и население. Ефективната комуникация намалява риска за здравето и здравните последици в краткосрочен и дългосрочен план. (Slavova, 2017)

Мениджмънтът на спасителните мероприятия и медицинското осигуряване на населението при наводнения се определя от ефективната координация и взаимодействие на частите на Единната спасителна система – Главна дирекция „Пожарна безопасност и защита на населението" – МВР, областните дирекции на МВР и центровете за спешна медицинска помощ. (Zakon za zashita pri bedstvia)

Не само при наводнения, но при всички бедствия, ГД „ПБЗН" е институцията, която отговаря за издирвателните, спасителните и за спешните и неотложни аварийно-възстановителни мероприятия. Рязко се повишава необходимостта и от подготвени и ресурсно осигурени звена за денонощно оказване на спешна медицинска помощ. (Atliev, 2020) Регионалните здравни инспекции пък (РЗИ) са институциите, които извършват, отговарят и контролират мероприятията по хигиенно-противоепидемичното осигуряване при бедствени ситуации, включително наводнения. (Ystroistven pravilnik na RZI) Сформираните противоепидемични формирования към РЗИ трябва да са в постоянна готовност за реакция и за изпълняване на специфични медицински дейности и мероприятия. (Michailova, 2011, Bogash, 2014) Не по-маловажна е и ролята на Българския червен кръст – хуманитарна организация за опазване, укрепване и подпомагане здравето на пострадалите. (Закон за БЧК)

Установява се, че основна пречка на готовността за действие на спасителните екипи и здравеопазната система при наводнения е липсата на координация в целия спектър на обществено здраве и осигуряване на единен и координиран подход към подготвеността на спасителните и здравните органи. Необходимо е повишаване на информираността, компетенциите и знанията на всички институции, структури и население, участващи в дейностите по защита на общественото здраве. (Petrova, 2013)

**Целта** на проучването е да се анализира информираността на определени държавни институции и населението относно защитата и медицинското осигуряване при наводнение.

**Материал и методи:** За реализиране на целта са използвани данни от проведено анкетно проучване в периода 2014-2016 година. Анкетирани са 309 респондента от различни градове по поречието на река Марица – Пловдив, Пазарджик, Стамболийски и Септември. Това са работещи в РД "ПБЗН", РЗИ, БЧК и хора с месторабота различна от тази. Чрез описателния и сравнителен методи се установява до каква степен работещите в определени държавни институции и извън посочените, показват информираност по отношение структурите отговарящи за спасителните и хигиенно-противоепидемичните дейности при наводнение. Направен е анализ по месторабoтата на респондентите, като статистическата обработка на данните е извършена с помощта на статистически програмен пакет SPSS ver.17.0.

**Резултати и обсъждане:** При всички бедствени ситуации, информираността на населението и на самите институции относно държавните структури участващи при справянето и ликвидирането на последиците от дадено бедствие е изключително важна.

С въпроса „**Структурите на кое министерство отговарят за извършване на спасителните мероприятия за защита на населението при наводнение?"** се опитваме да разберем до каква степен анкетираните са информирани относно държавните органи в България извършващи спасителните мероприятия наводнение. Правилният отговор е един, като посочваме стари и нови наименования. Установяваме объркване и недостатъчна информираност, относно институцията, която в настоящия момент отговаря за спасителните и неотложните аварийно-възстановителни дейности.

а). Министерство на околната среда и водите – 5,8%;

б). Министерство на извънредните ситуации – 11,7%;

**в). Министерство на вътрешните работи (МВР) – 45%;**

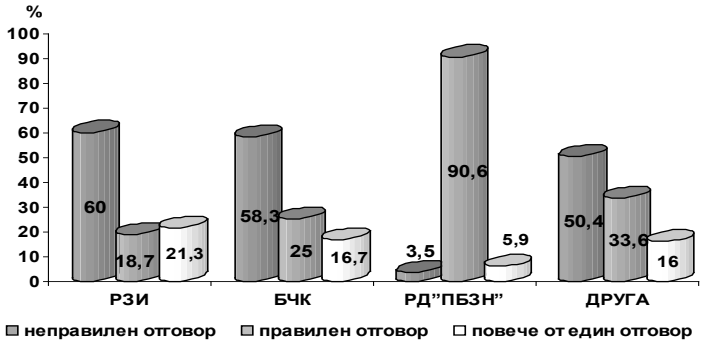
г). Министерство на отбраната – 1,6%;

д). Министерство на държавната политика при бедствия и аварии – 20,1%;

е). Министерство на здравеопазването – 6%;

ж). не се сещам – 6%;

На фиг.1 е показано разпределението на анкетираните по признак месторабота. Естествен и логичен е големия процент правилни отговори (90,6%) на респондентите от РД „ПБЗН". Притеснителен е факта, че около 60% от анкетираните от РЗИ и БЧК не са информирани за институцията извършваща спасителните и аварийно-възстановителните дейности. Необходимо е задълбочено проучване на причините за тези резултати и вземането на навременно управленско решение.




**Фиг.1** Разпределение на анкетираните по признак месторабота

При следващия въпрос „**Коя институция отговаря за извършване на хигиенно-противоепидемичните мероприятия при наводнение?** " се получиха следните данни:

а). Регионална инспекция за опазване и контрол на общественото здраве – 26,9%;

**б). Регионална здравна инспекция (РЗИ) – 50,5%**;

в). Министерство на здравеопазването – 9,7%;

г). Басейнова дирекция – 1%;

д). Главна Дирекция „Пожарна безопасност и защита на населението" – 2,3%

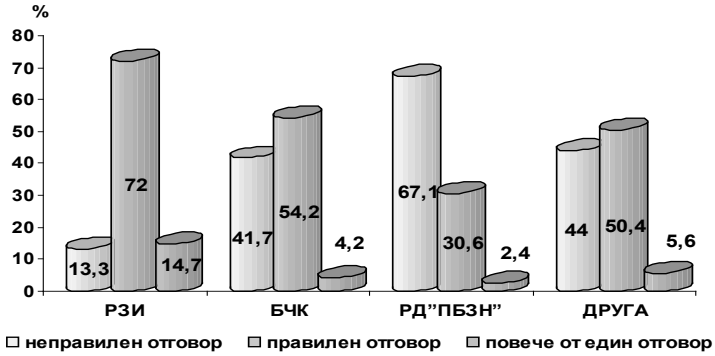
е). не се сещам – 6,8%;

50,5% от анкетираните от РЗИ знаят за дейността на своята институция. Останалите 49,5% не са информирани. Прави впечатление, че 26,9% от анкетираните все още смятат, че Регионална инспекция за опазване и контрол на общественото здраве е институцията отговорна за извършване на хигиенно-противоепидемичните мероприятия при наводнения.

На фиг. 2 показваме разпределението на анкетираните по признак месторабота. Изключително интиресен е факта, че 28% от респондентите на РЗИ не са информирани

относно дейността на институцията в която работят. Това, което предизвиква силно безпокойство е, че анкетираните от останалите две институции – РД „ПБЗН” (69,5%) и БЧК (45,9%), също не са запознати относно структурата извършваща хигиенно-противоепидемични мероприятия. Такава неинформираност се забелязва и сред анкетираните с друга месторабота (49,6%).

Получените резултати поставят редица въпроси пред управляващите, заслужават внимание и предполагат вземането на бързи и адекватни мерки. Подобни проучвания е добре да се правят периодично, като резултатите се сравняват в динамика.




**Фиг.2** Разпределение по признак месторабота

**Извод**: Около 60% от анкетираните от РЗИ и БЧК не са информирани за институцията извършваща спасителните и аварийно-възстановителните дейности. 28% от респондентите на РЗИ не са информирани относно дейността на институцията в която работят. Почти 70% от респондентите от РД „ПБЗН” и около 42% от БЧК, са неинформираност относно структурата извършваща хигиенно-противоепидемичните мероприятия. Над 50% от анкетираните с различна месторабота, също показват неинформираност.

**Заключение:** Установява се недостатъчна информираност, както сред институциите, така и сред населението по отношение на институциите в България за защита и медицинско осигуряване при наводнение. Необходима е ефективна координация, взаимодействие, информираност и обучение, относно дейностите и мероприятията, които всяка институция извършва.

**Библиография:**

Славова В., Иванов В., Талева П., Етова Р., Тодорова Д., Съвременно състояние на системата за защита на населението при бедствени ситуации в България, Сборник доклади от Първа национална конференция “Общественото здраве – глобален приоритет в науката и практиката”, Варна, 9-10 Юни 2017, 116-120.

Закон за защита при бедствия – Обн. ДВ. бр.102 от 19.12.2006 г., последно изм. и доп. ДВ. бр.53 от 27 юни 2014 г.

Кирил Атлиев, Организационни модели за спешна медицина – обзор, Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г, Медицина, фармация и дентална медицина т. XXIV, ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line), 2020, стр. 274-278

Устройствен правилник на РЗИ в сила от 18.01.2011 г., издаден от Министерство на здравеопазването, обн. ДВ, бр. 6 от 18 януари 2011 г., изм.ДВ, бр. 63 от 18 август 2015 г.

Михайлова Ил., Д. Тодорова. 2011. Организация на хигиенно-противоепидемичното осигуряване при бедствени ситуации. Медицина на бедствените ситуации, изд. АРСО, София, 2011, 435-442

Богач В. В., Дальневостчный журнал инфекциознной патологии, Научно-практический медицинский рецензируемый журнал, 2014, № 24, 13

Закон за Българския червен кръст, обн. ДВ. бр. 87 от 29 септември 1995г., изм. ДВ. бр. 80 от 14 октомври 2011 г.

Петрова Г, Семерджиева М, Бакова Д, Търновска М, Здравният проект – средство за повишаване на компетенциите в сферата на общественото здраве, Здравна икономика и мениджмънт,; 3(49): 35-39. ISSN 2013, 1311-9729.

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

# РОЛЯ И ФУНКЦИИ НА ОБЩИНИТЕ ПРИ ОСЪЩЕСТВЯВАНЕ НА ДЪРЖАВНАТА ЗДРАВНА ПОЛИТИКА

**Марияна Анастасова- Тумбакова**

**Университет „Професор д-р Асен Златаров“, Бургас, Катедра по здравни грижи, България**

# ROLE AND FUNCTIONS OF MUNICIPALITIES IN THE IMPLEMENTATION OF THE STATE HEALTH POLICY

**Mariyana Anastasova – Tumbakova**

**University „Professor D-r Asen Zlatarov“, Burgas, Department of Health Care, Bulgaria**

**Abstract**

One of the fundamental human rights enshrined in a number of international universal and regional treaties is the right to health. In the Republic of Bulgaria, the protection of health, defined in the international legal doctrine as a state of complete physical, mental and social well-being , is one of the main priorities of state power. Achieving this priority requires, on the one hand, the adoption of adequate legislation in the field of health, and on the other hand, the existence of well-functioning bodies and institutions to properly implement the established legal norms. An important role for the successful implementation of the health policy in the Republic of Bulgaria is played not only by the central state bodies, but also by the municipalities that are part of the National Health Care System in the country. This report will present the most important activities carried out by municipalities in the field of health.

**Kew Words:** the right to health, national health policy, municipalities, health protection

**Въведение**

Едно от основните човешки права, прогласено в редица международни универсални и регионални договори, е правото на здраве (Mavrov, M., & Hristozova, M. 2019; Hristozova, M. 2018). В Република България закрилата на здравето, определено в международноправната доктрина като *„състояние на пълно физическо, психическо и социално благополучие“* (Мавров. М., 2018), е един от основните приоритети на държавната власт. Изпълнението на този стратегически приоритет изисква, от една страна, приемане на адекватна правна уредба в здравната сфера, и от друга страна, наличие на добре функциониращи органи и институции, които да прилагат правилно установените правни норми. В тази връзка, в българското законодателство са приети множество законови и подзаконови нормативни актове, здравни програми и стратегии, които прогласяват основните принципи, приложими при провеждане на националната здравна политика. В нормативната уредба са ясно дефинирани и основните държавни органи, които имат

правомощия в областта на здравеопазването. Важна роля за успешното изпълнение на здравната политика в Република България имат не само централните държавни органи, но и общините.

**Изложение**

Изрични разпоредби на Закона за местното самоуправление и местната администрация, Закона за здравето и Закона за лечебните заведения предоставят правомощия на общините да осъществяват различни функции в сферата на здравеопазването и да приемат конкретни мерки и инструменти, насочени към постигане на по-добро общинско здравеопазване. Голяма част от тези правомощия са регламентирани в Закона за здравето (ЗЗ). На първо място, чл. 4 от ЗЗ посочва, че в Република България е създадена Национална система за здравеопазване, която включва лечебните заведения по Закона за лечебните заведения, здравните заведения по Закона за здравето и Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина, както и държавните, **общинските** и обществените органи и институции за организация, управление и контрол на дейностите по опазване и укрепване на здравето. По-нататък в чл. 7, ал.2 от ЗЗ е разписано, *че „за организиране на здравната помощ в общините съответният общински съвет може да създава служба по здравеопазване в състава на общинската администрация. Дейността на службата се осъществява под методическото ръководство на регионалната здравна инспекция.“*

На следващо място, общините осъществяват редица дейности, свързани с **опазване здравето на българските граждани**. В този смисъл, чл. 29, ал.1 от ЗЗ посочва, че **общинските органи** „*планират, разработват и провеждат политика, насочена към опазване здравето на гражданите чрез осигуряване на здравословна жизнена среда, обучение за здравословен начин на живот и здравна профилактика*.“ Всички правни субекти, включително и общините, следва да изпълняват функциите си, като „*осигуряват опазването на жизнената среда от вредно въздействащите върху здравето на човека биологични, химични, физични и социални фактори“* (чл. 31, ал.1 от ЗЗ).

Общините имат правомощия в областта на **политиката, насочена към ограничаване въздействието на рисковите за здравето на населението фактори.** По-конкретно, те могат да приемат и провеждат „*регионални програми за ограничаване на употребата на тютюневи и свързани с тях изделия, злоупотребата с алкохол и недопускане употребата на наркотични вещества.“*(чл. 53, ал.4 от ЗЗ).

Настоящата извънредна ситуация в света и страната, породена от разпространението на вируса COVID-19, наложи редица изменения в българските нормативни актове. В този смисъл, в чл. 63, ал.4 от ЗЗ се регламентира, че при обявена извънредна епидемична обстановка министърът на здравеопазването има право да въвежда временни противоепидемични мерки по предложение на главния държавен здравен инспектор за територията на страната или за отделна област. Такива мерки могат да бъдат въвеждани и със заповед на директора на съответната регионална здравна инспекция съгласувано с главния държавен здравен инспектор за територията на отделна област, община или населено място. Ефективното изпълнение на тези мерки не би могло да бъде постигнато без активното съдействие на общините. Ето защо, законодателят в чл. 63, ал. 9 от ЗЗ предвиди, че държавните и **общинските органи** създават **необходимите условия за изпълнение на мерките,** като средствата за осъществяването им се осигуряват от държавния бюджет, съответно от общинските бюджети.

На следващо място, общините осъществяват важни дейности, насочени към осигуряване на **здравната закрила и медицинското обслужване на населението.** В тази връзка, съгласно чл. 82а от ЗЗ общините могат да „*подпомагат дейности по профилактика и лечение на социално слаби, безработни и други лица, които имат регистрация за постоянен адрес в съответната община“*. Тези дейности се обезпечават от приходите на съответната община.

Изключително важни са и дейностите на общините, насочени към осигуряване **здравната закрила на децата.** Част от тях са:

- създаване на общински детски ясли и общински детски кухни, които обекти подпомагат семействата и обезпечават по-доброто психическо и физическо развитие на децата (чл. 117-119 от ЗЗ);
- създаване в общинските и държавните училища и детските градини на здравни и дентални кабинети, които допринасят за опазване здравето на децата (чл.120 –122 от ЗЗ);
- осигуряване на профилактична медицинска и дентална помощ на децата и учениците в детските ясли, детските градини, училищата и социалните и интегрираните здравно-социални услуги за резидентна грижа (чл.123, ал. 1 от ЗЗ) и други дейности.

Друго направление, в което при необходимост общините могат да участват активно, е **медицинското осигуряване при бедствия, аварии и катастрофи**. Законодателят е регламентирал, че органите на местната власт работят в тясно взаимодействие с органите на централната власт, с Министерството на вътрешните работи, с неправителствени организации и с Българския Червен кръст (чл.114, ал. 2 от ЗЗ). С цел постигане на ефективно провеждане на медицинското осигуряване при посочения вид събития към директора на регионалната здравна инспекция се създава специален орган - Съвет за медицинско осигуряване при бедствия, аварии и катастрофи, в състава на който се включва и **представител на общините в съответния регион.**

Следващото важно направление от здравната политика, в което общините имат право да организират конкретни дейности, е **закрилата на психичното здраве** на българските граждани. Съгласно чл. 145, ал.1 от ЗЗ тези дейности могат да бъдат свързани с „*осигуряване на лицата с психични разстройства на достъпна и качествена медицинска помощ, грижи и подкрепа, необходими за живота им в семейството и в общността; защита на психичното здраве при рисковите групи: деца, учащи се, възрастни хора, лица, ползващи социални и интегрирани здравно-социални услуги за резидентна грижа, военнослужещи, задържани и лишени от свобода;активна профилактика на психичните разстройства“* и други. Общините осигуряват условия за провеждане на психосоциална рехабилитация и за подкрепа с финансови и материални средства, включително предоставяне на жилища на лицата с психични разстройства (чл. 145, ал.2 от ЗЗ). Тези дейности на общините имат важно значение за гарантиране на здравните права на хората с увреждания, както и за ограничаване на дискриминацията в сферата на здравеопазването по отношение на тях (Мавров, М. 2018, Европейската стратегия за хората с увреждания за по-добро обществено здравеопазване; Мавров, М., Христозова, М. Дискриминацията в здравеопазването, 2019; Христозова, М. 2020).

Общините осъществяват важни функции в сферата на здравеопазването и чрез предоставеното им от закона правомощие **да създават лечебни заведения**. Правната рамка на устройството и дейността на лечебните заведения в Република България се съдържа в Закона за лечебните заведения (ЗЛЗ). В посочения нормативен акт е разписано, че лечебните заведения оказват извънболнична и болнична помощ и могат да бъдат създавани от държавата, **от общините** и от други юридически и физически лица (чл. 4, ал.1 от ЗЛЗ). Лечебните заведения в страната се делят на три групи: за доболнична (извънболнична) помощ; за болнична помощ и смесени лечебни заведения (Зиновиева, Д., 2016).

Общините могат да учредяват следните видове лечебни заведения:

- лечебни заведения за болнична помощ;
- домове за медико-социални грижи;
- центрове за психично здраве;
- центрове за кожно-венерически заболявания;
- комплексни онкологични центрове;

- диализните центрове;

Изброените лечебни заведения се учредяват с решение на Общинските съвети след съгласието на Министъра на здравеопазването. Лечебните заведения за болнична помощ и комплексните онкологични центрове се създават след одобрение на Министерския съвет въз основа на комплексна оценка.

С изменение на ЗЛЗ законодателят регламентира, че от 01.01.2021г. общините ще имат право да създават и домове за медико-социални грижи за пълнолетни лица.

**Заключение**

Дейността на общините е от изключителна значимост както за повишаване жизнения стандарт на българските граждани, така и за ефективното изпълнение на държавните политики в различните области на обществения живот. В здравната сфера, общините имат важна роля за осигуряването на качествена и достъпна медицинска помощ за местното население, за неговата информираност по различни здравни въпроси, за подпомагане дейността на изпълнителите на медицинска помощ чрез административни и финансови механизми и средства. Общините предоставят на местното население административни и социални услуги, интеграция и осигуряване на здравословна околна среда (П. Кирова, А. Велкова, 2013). Постигането на възможно най-добро равнище на общинско здравеопазване обаче изисква не само активност от страна на общините, но и съдействие и подпомагане от страна на държавата. Осигуряването на по-тясно сътрудничество и по-добро взаимодействие между централните държавни органи и общините е предпоставка за изграждането на ефективна национална здравна система и провеждането на адекватни и успешни политики в общественото здравеопазване на местно ниво.

**Библиография**

Зиновиева, Д. Медицинско право-Второ преработено и допълнено издание, София, Сиела, 2016, с. 54;

Мавров, М. Правният институт на информирането съгласие на пациента, Издателство „Stovi Bulgaria Bulgaria", 2018;

Мавров, М. „Европейската стратегия за хората с увреждания за по-добро обществено здравеопазване". Knowledge International Journal, Vol.28.6, Bansko, Bulgaria, December, 2018, стр. 2045-2050;

Мавров, М., Христозова, М. Дискриминацията в здравеопазването, Списание „Studia Juris", Брой 2, 2019, с. 56-63; достъпно на: http://studiaiuris.com/en/23 ;

П. Кирова, А. Велкова. Проблеми при създаването и провеждането на общинска здравна политика в България. Известия на Съюза на учените-Варна 1'2013/Том XVIII, с.37-42;

Христозова, М. Неравенствата в здравеопазването в Европейския съюз. Сборник-доклади от годишна университетска научна конференция, 28-29 май 2020г., Том 9, Изд. комплекс на НВУ „Васил Левски" , Велико Търново, 2020г., с. 117-124;

Mavrov, M., & Hristozova, M. (2019). International standards for the protection of the right to mental health. Knowledge International Journal, 35(5), 1455-1460;

Hristozova, M. (2018). Children's right to health in the acts of the United Nations Organization. Knowledge International Journal, 28 (6), 2051 – 2055;

Закон за местното самоуправление и местната администрация, Обн.-ДВ. бр.77/17.09.1991г.; изм. и доп. ДВ. бр.70 от 7 Август 2020г.;

Закон за здравето, Обн.-ДВ, бр. 70 от 10.08.2004 г.; в сила от 01.01.2005 г.; изм., бр. 67 от 28.07.2020 г.

Закон за лечебните заведения, Обн.-ДВ, бр. 62 от 09.07.1999 г.; изм. и доп., бр. 54 от 16.06.2020 г., в сила от 16.06.2020 г.;

Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина, Обн.-ДВ. бр.31от 13 Април 2007г., изм. и доп. ДВ. бр.67 от 28 Юли 2020г.

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

# МНОГОФАКТОРНИ ТЕОРИИ И МОДЕЛИ ЗА КРЕАТИВНОСТТА

**Ингрид Исинова**
**Катедра „Обща, Експериментална, Развитийна и Здравна психология"**
**Софийски университет „Св. Климент Охридски"**

# MULTIFACTORIAL THEORIES AND MODELS FOR CREATIVITY

**Ingrid Isinova**
**Department of General, Experimental, Developmental and Health Psychology, Sofia university "St. Kliment Ohridski"**

**Abstract: Despite the fact that a large and substantial material for the study of creativity, has been accumulated, a unified and coherent theory of creativity still does not exist, just as there is no uniform definition of it.**

**To understand the construct creativity it is good to approach its interpretation from a multifactorial point of view.**

**Theories and models based on the Multifactorial Approach to Creativity are presented, that conceptualize creativity through the interrelationships of various constructs such as mental abilities, personality traits, process, product and environmental characteristics.**

**Key words: Multifactorial approach, creativity, approach, theory, model**

## Въведение

Креативност (от лат. creatio - създидание) – това е способност на човек да поражда необикновени идеи, да намира оригинални решения, да се отклонява от традиционните схеми на мислене. Способност за оригинална, но в същото време търсена работа: „…нещо такова, за което другите не са помислили, но което носи някаква полза…" (Ilin, 2009).

Креативната дейност не следва установени правила, а свързва в едно разединени идеи. Освен това тя обикновено изисква напрегнат труд и преодоляване на препятствия по пътя към крайния продукт (Weinsberg & Springer 1987). Креативността е способност да се генерира нещо ново чрез използване на въображението, независимо дали това се отнася за ново решение на даден проблем, нов метод или подход, нов художествен обект или форма (Hasid, 2015).

Важно е да се отбележи, че ако човек има идеи, но не работи за тяхната реализация, може да бъде класифициран като човек с богато въображение, но не непременно като „креативен".

Редица учени приемат, че оригиналните идеи не трябва да се разглеждат отделно от ползата от тях. Ако оригиналните идеи се разглеждат без да се взима през вид ползата им, ще бъде невъзможно да се отделят креативните идеи от ексцентричните или шизофреничните, които също могат да бъдат оригинални, но неефективни (Amabile, 2012).

В настоящата статия са представени някои от теориите и моделите свързани с креативността.

Модерният век на креативните изследвания започва с обръщението на Guilford през 1950 год. пред Американската Психологическа Асоциация (APA). В тази лекция той представя данни за ползата от ограничаването на тестовете за интелигентност и проучванията си върху „дивергентното мислене“ (Hsu Chan Kuo, 2011).

От началото на 1980 год. се развива т. нар. *многофакторен подход* към креативността. Съгласно този подход, креативността се базира на особено съчетание на фактори като способности, процес и среда, чрез които индивид или група създават продукт, който е едновременно оригинален, неочакван, подходящ, полезен и адаптивен в определен социален контекст. Природата на тези фактори и тяхното взаимодействие варира в зависимост от предлаганата теория (Lubart, 1999).

**Многофакторен подход към креативността**

Съгласно многофакторният подход креативността зависи от когнитивни, емоционални фактори и фактори на средата. На всеки човек е присъщо особено съчетание от тези фактори и по този начин творческият потенциал на човек в различни области на дейността се явява резултат от тяхното взаимодействие. Творческият потенциал често се проявява в продукти създавани от човек, а степента на креативност на тези продукти се оценява от гледна точка на социалния контекст (Amabile, 2012; Csikszentmihalyi, 1997; Sternberg,&Lubart, 1999; Woodman &Schoenfeldt, 1990).

Представени са следните многофакторни модели, които в значителна степен допринасят за по-голяма яснота относно операционализацията на конструкта креативност:

1. *Компонентна теория за креативността* - съгласно Amabile в основата на креативността са три компонента (в рамките на индивида) и един четвърти (извън индивида): 1. *мотивация,* 2. *способности в конкретна област*, 3. *процеси свързани с творчество* и 4. *социална среда*. Към *мотивацията* се отнасят вътрешни и външни причини поради, които индивида се заема със задачата, и отношението на човек към нея. Към *способностите* в конкретната област авторът отнася знанията, уменията и надареността в тази област. *Процесите свързани с творчеството* включват когнитивни стилове, позволяващи да се организира мисленето на индивида в хода на решаване на задача, използване на евристика за пораждане на нови идеи и стил на работа, в частност такива негови характеристики като настойчивост и задържане на внимание върху задачата. Нивото на четирите компонента определя нивото на креативност на човек. При отсъствие на един от компонентите креативността е невъзможна (Amabile, 2012).
2. *Интеракционистичен модел на креативното поведение* - авторите Woodman и Schoenfeldt издигат идеята, че креативността се явява резултат от сложното взаимодействие на три главни компонента: *антецедент, индивидуални характеристики и характеристики на ситуацията*. Под *антецедент* се разбира предшестващи условия, влияние на текущо състояние на човек, ситуацията и тяхното взаимодействие. *Индивдуалните характеристики* включват способности, когнитивни стилове, личностни черти, нагласи, ценности и мотивация. *Характеристиките на ситуацията* включват социалните взаимодействия (възнаграждения, социални оценки и пр.) и контекстуални въздействия - физическо обкръжение, климат и култура (Woodman & Schoenfeldt, 1990).

3. *Нов евристичен модел* на Batey със следните фактори - *Кой* или нивото на анализ (индивид, екип, организация или култура – общо 4), *Какво* или аспекта (черта, процес, преса или продукт – общо 4), както и *Как* или подход за измерване (обективен, самооценъчен или рейтинг от другите – общо 3). Моделът приема формата на матрица 4x4x3, което означава, че креативността може да бъде оценена поне по 48 различни начина получени при комбинация между компонентите на отделните категории (Batey, 2012) .
4. *Инвестиционна теория на креативността* - Sternberg и Lubart приемат, че за креативността са необходими шест типа ресурси. Това са тези аспекти на *интелекта, знанието, когнитивните стилове, личността, мотивацията, и средата,* които осигуряват физическата и социална стимулация, помагаща да се пораждат и разработват идеи. Освен това обкръжаващата среда се явява източник на социална оценка на креативността. Относно съчетаването на ресурси Sternberg и Lubart са на мнение, че креативността не се явява просто резултат от развитието на всеки компонент. Отделните компоненти могат да имат *прагово значение* (напр. знания), т.е. ако нивото на компонента се спусне по-ниско от прага то творчеството е невъзможно. Между компонентите може да съществува *частична компенсация*, един силен компонент (напр. мотивация) може да уравновеси слабостта на друг компонент (напр. ниво на знания). Компонентите винаги действат в присъстието на други компонети, което може да доведе до *взаимодействие* между тях. Например високите нива на мотивация и интелект може взаимно да усилят тяхното влияние върху креативността (Sternberg & Lubart, 1996).
5. *Теория на Задвижването на креативния принос* на Kaufman и Skidmore описва осем различни начина за креативен принос ( от креативно написан имейл до революционно ново комуникационно устройство). Теорията категоризира тези приноси въз основа на връзката им със съществуващата област. Първите четири приноса: *репликация, предефиниране, пренасочване, увеличаване, увеличаване на напредъка* представляват постижения, които остават в рамките на съществуваща парадигма. Последните четири вида творчески приноси: *пренасочване, реконструкция, реинициализация, интеграция* представляват опити за отхвърляне и замяна на текущата парадигма (Kaufman & Skidmore, 2010).
6. *Системен подход към креативността* на Csikszentmihalyi, при който креативността е резултат от взаимодействието на три субсистеми. Първата система *индивид* обезпечава извличането на информацията от определена област и нейното преобразуване или разработка за сметка на когнитивните процеси, личностните черти и мотивацията. Втората система *поле* се състои от ред хора, контролиращи дадената област или влияещи на нея (пазачи), които оценяват и избират нови идеи (напр. художествени критики или галеристи). Третата система *област* се състои от културни знания, които включват творчески продукти и се предават от човек на човек. Системата *индивид* е подложена на влияние от страна на полето и може да предизвика изменение в тези две системи (Csikszentmihalyi, 1997).
7. *Теоретичен модел на увеселителния парк за креативността* (Baer & Kaufman, 2005). Моделът използва метафората на увеселителен парк, за да изследва креативността и има четири фактора: 1**.** *Начални изисквания,* които трябва да присъстват на някакво ниво за всички креативни дейности (интелигентност, мотивация и среда) – авторите използват метафората за необходимите *транспорт или билет*, за да стигнеш до увеселителния парк 2. *Общи тематични области*, в които някой би могъл да бъде креативен (изкуствата, науката). Това ниво, според авторите, е еквивалент на решението кой тип увеселителен парк да се посети (*воден парк или зоопарк*) 3. *Домейн* - фокусира се върху по-специфични области – напр. в общата тематична област на "изкуствата", могат да бъдат такива разнообразни области като танц, музика, художествено творчество и т.н. 4**.**

*Микродомейни* - представляват специфични задачи, свързани с всеки домейн. За да го обяснят авторите използват метафората за избор на конкретно забавление от многото предлагани в един увеселителен парк (Baer & Kaufman, 2005).

8. Kaufman и Beghetto предлагат *Четири К модел на креативността*. Моделът разширява дихотомията на ежедневната креативност (т. нар. *малка-К*), която може да се намери в почти всички хора, и забележителната креативност (т. нар. *голяма-К*). Авторите добавят идеята за *мини-К* - креативност, присъща на процеса на обучение, и „про-К", свързана с развитието и прогреса отвъд *малка–К*, което представлява професионално ниво на опит в различните области (Kaufman & Beghetto, 2009). Необходим е дълъг период от време за интензивна подготовка, за да се превърне човек в професионалист от международно ниво в по-широк кръг от области, включително шах, спорт, изкуства и науки. Може да отнеме десетилетия, за да се установи действителното въздействие на голямата Креативност. Гениите рядко са признати по свое време. Освен това е много трудно да се достигне до *про-К* или *голяма-К* в повече от една област. Много хора могат да достигнат *мини-К* или *малка-К* в повече на брой области (Kaufman & Beghetto, 2009).

**Дискусия**

Представените няколко модела на Многофакторния подход за креативността се счита, че допринасят за по-голяма обективност и яснота свързана с разбирането и измерването на конструкта креативност.

Съществениият принос на Многофакторния подход в полето на креативността се отчита в няколко аспекта:

- Напоследък терминът креативност се използва за обозначаване на почти всеки елементарен творчески акт. Приемаме, че *Компонентната теория за креативността* на Amabile (2012), която подчертава, че има континуум от ниски, обикновени нива на креативност, открити в ежедневието, до най-високите нива на креативност, открити в исторически значими изобретения, изпълнения, научни открития и творби на изкуството в комбинация с *Четири К модела на креативността* на (Kaufman & Beghetto, 2009) и *Теория на задвижването на креативния принос* (Kaufman & Skidmore, 2010) би допринесло за по-доброто разграничаване на видовете креативност и креативен принос. Синергичното взаимодействие на тези три модела би помогнало за по-надеждна и качествена оценка и измерване на конструкта креативност.
- Едно от условията е специалисти (т. нар. „пазители") (Csikszentmihalyi 2019), които да сертифицират и приемат иновацията. Важно е да се избягва субективизмът, независимо от символичните правила в културата. Наличието на пазители в областта с подходяща специализация, безпристрастно и високо ниво на професионализъм са гаранция за качествено измерване на креативността и защита срещу *псевдо-креативност и квази-креативност*! *Псевдо-креативността* има признак на новост като следствие само на неконформизма и недостатъка на дисциплинираност или просто желание да се поставят нещата с главата надолу. *Квази-креатвността* съдържа някои елементи от истинската креативност, като например високо ниво на фантазия (Gasimova, 2010). Зад нестандартността може да се крият съвършено различни психологически явления. Например оригиналност като изява на творческите продуктивни възможности на човек или „оригиналничене" като проява на личностна хиперкомпенсация на интелектуална несъстоятелност. Пазителите в областта са надежден критерий, че истинската креативност няма да бъде подменена от квази-креативност или псевдо-креативност.
- Креативност и иновация често се използват като взаимозаменяеми термини, но те се различават по това, че иновацията използва креативността – привеждане на

креативните идеи в употреба под формата на продукти или приложения. *Теорията на Задвижването на креативния принос* на Kaufman & Skidmore (2010), позволява детайлизиране и яснота относно иновацията и креативния принос в определена област свързана с нов или значително подобрен продукт (стока или услуга), производствен процес, нов метод и т.н.

- Креативността като оригинален продукт на даден индивид е предимно западна перспектива. Maslow приема, че креативността на самоактуализацията е далеч по-широко разпространена и има по-тясна връзка с индивида, проявявайки се в ежедневието не само в големи и очевидни продукти на творчеството (Maslow, 2003). Признава се, че концепцията на Maslow за креативността на самоактуализацията е по-близка до източната гледна точка за креативността като израз на лична истина или личностно израстване (Lubart, 1999). Когато оценяваме и измерваме креативността на самоактуализацията, която според нас е по-близка до *мини-К,* поради процеса на обучение и развитие, отколкото до *малка - К*, би било добре да се вземе предвид разликата между двете култури, въплътени в смисъла - креативност на индивида.

**Заключение**

Има много теории и подходи за Креативността. Подробно представен е Многофакторен подход тъй като приемаме, че той оказва голямо влияние върху операционализацията на конструкта креативност.

В дискусията вниманието беше насочено към синергичното взаимодействие на някои от представените многофакторни модели, подчертано беше значението на пазителите в областта за така необходимата защита от псевдо-креативност и квази-креативност. Основен акцент беше поставен върху връзката *креативност - иновация* от многофакторна перспектива и представянето на креативността на самоактуализацията от източна гледна точка, което може да допринесе за по-добро разбиране на многофакторната природа на креативността.

**Литература**


Amabile, T.M. (2012). " *Componential Theory of Creativity* " Harvard Business School Working Paper, No. 12-096, April 2012.

Batey, M. (2012). The measurement of creativity: From Definitional Consensus to the Introduction of a New Heuristic Framework. *Creativity Research Journal*, 24, 55-65.

Csikszentmihalyi, M. (2019) „*Kreativnos*t", IK - Hermes.

Gasimova, K. (2010), Razlichni podhodi za izuchavane na poniatieto creativnost*, Jurnal nauchni publikacii na aspirant i doktoranti ISSN 1991-3087.*

Hasid, J. Obuchitelen modul №1 Kreativnost i inovacia, Avgust 2015.

Hsu Chan Kuo. (2011).Toward a Synthesis Framework for the Study of Creativity in Education: An Initial Attempt, *Educatejournal* Vol. 11, No. 1, 65-75.

Lubart, T. I. (1999). „Creativity across cultures", in R. J. Sternberg (ed.), *Handbook of creativity* Cambridge, Cambridge University Press, 339–350.

Kaufman J. C.& Skidmor L.E. (2010). Taking the Propulsion Model of Creative Contributions into the 21st Century, *Psychologie in Österreich* 5, 378-381.

Baer, J., Kaufman J.C. (2005). Bridging generality and specificity: *The amusement park theoretical (APT) model of creativity*, Roeper Review, 27:3, 158-163.

Kaufman, J.C., Beghetto, R.A. (2009). Beyond Big and Little: The Four C Model of Creativity , *Review of General Psychology © 2009 American Psychological Association*, Vol. 13 (1), 1–12 1089- 2680/09/$12.00 DOI: 10.1037/a0013688.

Maslow A. H. (2003). *Kam psihologia na bitieto,* К.: PSYLIB.

Sternberg, R.J., Lubart, T.I. (1996). „Investing in creativity“, *American Psychologist*, 51(7), 677–688.
Weinsberg, P.S., Springer K.J. (1987). Environmental factors in creative function: Mooney K. and Razik T. (eds.) *Explorations in Creativity*. New York, Harper, 1987; 58.
Woodman, R.L., Schoenfeldt L.F. (1990). „An interactionist model of creative behavior“, *Journal of Creative Behavior*, 24(4), 279–291.

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

# УЛТРАЗВУКОВА ПАРОДОНТАЛНА ЕНДОСКОПИЯ. ЕФЕКТ ВЪРХУ КОСТНИЯ ОЗДРАВИТЕЛЕН ПРОЦЕС В ИНФРАОСАЛНИТЕ ДЕФЕКТИ

**Автор: Богдан Кръстев**
**Катедра Оперативно зъболечение и Ендодонтодия, Факултет по Дентална Медицина на Медицински Университет Пловдив**

# NONSURGICAL ULTRASONIC PERIODONTAL ENDOSCOPY. EFFECT ON BONE HEALING IN INFRAOSSAL DEFECTS

**Author: Bogdan Krastev**
**Department of Operative dentistry and Endodontics, Faculty of Dental Medicine, Medical University Plovdiv**

**Abstract**
Non-surgical periodontal therapy techniques are applied with hand, rotary, sonic, ultrasonic, laser, combined instruments and devices. Non-surgical treatment is performed by access through the entrance of the periodontal pocket.
Kwan J. used miniature ultrasonic tips to treat the root surface with the help of the periodontal endoscope and introduced the term ultrasonic periodontal endoscopy – UPE. The combined method with systemic antibiotics achieves a reduction in periodontal probing depth and radiographic filling of the initial infraosal defects. UPE is an endoscopically performed SRP that can be combined with intentional curettage of various types. The advantage is that there is the possibility of indirect visual access, which saves time and saves tissues due to minimally invasive removal of dental biofilm and calculus. Studies show that ultrasonic treatment of the root surface under visual control achieves less removal of cementum and dentin which improves healing results.
Nonsurgical therapy alone can result in improved bone healing, preservation of the supracortical tissues and total filling of the infraossal defect.
Key words: Ultrasonic Periodontal Endosocopy(UPE), nonsurgical therapy bone healing, infraossal periodontal defects,

**Увод**

Нехирургичната пародонтална терапия води до разрушаване на денталния биофилм в пародонталния джоб и до отстранявяне на гранулационната тъкан. При употреба на нехирургични методи за лечение на пародонтални заболявания с наличие на инфраосални дефекти се постига статистически значимо увеличаване на костната плътност на инфраосалните дефекти (Karlsson, Diogo Löfgren, & Jansson, 2008).

При изследванията за нехирургично лечение на инфраосални дефекти се показват обещаващи резултати и запълване на дефектите в някои от случаитере(Rao, n.d.).Нехиругичното лечение на пародонталните заболявания може да се осъществи с помощта на ендоскоп. Ендоскопията цели намаляване на инвазивността, присъща на другите методи на диагностика и лечение, прилагани в медицината и

стоматологията(Milbank, 1987). През 1999 г. е произведен първият успешен ендоскоп за стоматологични цели от фирма Dental View Inc, Irvine, CA, USA, използван в пародонтологията. Ендоскопът осигурява директна картина на гингивалния сулкус/джоб в случаите, когато клиницистите не могат да диагностицират зъбния камък (особено полиран при предишни процедури) и денталния биофилм, и тотално да ги отстранят, независимо от остъргването и заглаждането на кореновата повърхност(Milbank, 1987)**.**

При употребата на ендоскопа R.V. Stambaugh(Stambaugh, Myers, Ebling, Beckman, & Stambaugh, 2002), (Stambaugh, 2004) доказва ефикасността му за пародонталната диагностика и лечение. С негова помощ той открива и интерпретира образите на твърдите и меките тъкани, и отлагания в гингивалния сулкус/пародонталния джоб, както и тяхната топография.

Kwan J.(Kuang, Hu, Chen, Feng, & Song, 2017)(, (Karthikeyan, R, & Mahendra, 2017)( (“(PDF) Perio-Scopy: A New Paradigm in Periodontal Therapy,” n.d.) използва миниатюрни ултразвукови накрайници за обработка на кореновата повърхност с помощта на пародонталния ендоскоп и въвежда термина ултразвукова пародонтална ендоскопия - УПЕ. Той съчетава метода със системни антибиотици Zitromax™(Pfizer) и постига редуциране на ДДС (от 9.8 мм на 5 мм), както и рентгенографско запълване на първоначалните инфраосални дефекти. УПЕ представлява ендоскопско проведено кореново почистване, без заглаждане, което може да се комбинира с преднамерен кюретаж от различен тип. Предимство е, че има възможност за индиректен визуален достъп, който спестява време и щади тъканите поради минимално инвазивно отстраняване на денталния биофилм и зъбния камък. След манипулацията може да се приложи локален антибиотик в джоба. Самата апаратура позволява манипулацията да се записва и може да послужи за сравнение с предишни сесии, или да проследи ефекта от приложение на определени медикаменти върху пародонталните тъкани.

**Материал и Методи**

Преди всяка процедура се поставяше анестезия в зависимост от броя на обработваните зъби с ИД. Кореновата повърхност на двата зъба обграждащи дефекта се почиства от денталния биофилм и зъбния камък околовръстно с Piezon Master 400™(EMS®, Nyon, Switzerland). Използваха се ултразвукови накрайници P и S под контрола на DV2 Perioscopy System ® (Dental View Inc, California, USA), виг. 1(4.2.1).

Не се заглажда корена на зъба с ръчни или ротативни инструменти. След процедурата се компримира гингивата за 5-8 минути с марля, напоена със затоплен физиологичен разтвор. Накрая се дават инструкции за орално-хигиенни грижи с мека четка и модифицирания метод на Stillman, като най-атравматичен. Предписва се също така хлорхексидинов разтвор 3 пъти дневно за период от 3 седмици - Eludril ® 0,1% (Pier Fabre®, France).

Оценката на ефекта от приложението на УПЕ осъществихме чрез следните показатели и статистически анализи:

**Дескриптивен анализ** – за честотното разпределение на разглежданите параметри

**Тест по двойки на Стюдънт** – Paired Sample T-test- за повтарящи се измервания през различен период от време и проверка на хипотези за различие между няколко зависими извадки от една и съща група;

**Рентгенографски дефектите се оценяват** на паралелни периапикални рентгенографии. Оценяваха се следние показатели **ЕЦГ-АК (А1Б), ЕЦГ-КД(А1В1), АК-КД=INFRA(БВ1)**. Отчетени в началото на лечението и на 12-ия месец

Обработката на резултатите от минимално инвазивните нехиургичните и хирургичните контролни и експериментални групи се извърши със програма за статистическа обработка SPSS v.16 чрез следните видове анализи

**За оценката възстановяването на костни дефекти използвахме следните формули** :

Количествено запълване на инфраосалната компонента на дефекта в проценти:

**(INFRA-5 – INFRA-1)x100**
**INFRA-1**

Количествено запълване на целия инфраосален дефект в проценти:

**(ЕЦГ-КД-1 – ЕЦГ-КД-5)x100**
**INFRA-1**

Количествена резорбция на супракресталната част на инфраосалния дефект в проценти:

**(ЕЦГ-АК-1 – ЕЦГ-АК-5)x100**
**INFRA-1**

**Резултати**

Наблюдавахме и обработихме 46(62%) ИД при жени и 28(38%) при мъже.
Има статистически значимо преобладаване на ИД при жените в сравнение с мъжете($x^2$=4,37, p<0,036). Средната възраст на пациентите е 44,40±9.97 години.
На табл. 1 са показани зъбите с ИД,, според номера на зъба, квадранта и челюстта.

**Таблица 1. Разпределение на ИД по номер на зъба, квадрант и челюст**

| | **Квадрант 1** | | | | | | | | **Квадрант 2** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **17** | **16** | **15** | **14** | **13** | **12** | **11** | | **21** | **22** | **23** | **24** | **25** | **26** | **27** |
| Брой | 9 | 5 | 2 | | 5 | 3 | 2 | | | 2 | 3 | | | 5 | 7 |
| Проценти | 12,2 | 6,8 | 2,7 | | 6,8 | | 2,7 | | | 2,7 | 4,1 | | | 6,8 | 9,5 |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| Проценти | 8,1 | 8,1 | 2,7 | 1,4 | | | 1,4 | | 1,4 | | | 1,4 | 1,4 | 8,1 | 8,1 |
| Брой | 6 | 6 | 2 | 1 | | | 1 | | 1 | | | 1 | 1 | 6 | 6 |
| | **47** | **46** | **45** | **44** | **43** | **42** | **41** | | **31** | **32** | **33** | **34** | **35** | **36** | **37** |
| | **Квадрант 4** | | | | | | | | **Квадрант 3** | | | | | | |

Най-много обработени ИД се намират в първи квадрант - 26 броя, а в останалите съответно 17 броя, 15 броя, 16 броя, като няма статистически значима разлика между тях, ($x^2$=4.16, p>0.244). Разпределението на ИД по челюсти е следното: горна челюст 30(41%) ИД , долна 44(59%). В група 1 зъбите с ИД са преобладаващи на горната челюст, но няма статистически значима разлика, спрямо долната, ($x^2$=2.64, p>0.104).

Статистически значимо е преобладаването на моларите пред останалите групи зъби. ($x^2$=68,72p<0,0001). Данните от разпределението на ЕЦГ-АК, INFRA, ЕЦГ-КД в началото и края на проучването са показани на табл. 2, където промените в супракресталната резорбция, инфраосалната компонента на дефекта, както и цялостното му запълване, са изразени в мм.

**Таблица 2. Разпределение на ЕЦГ-АК, INFRA, ЕЦГ-КД в началото и края на проучването**

| **ЕЦГ-АК-1** | **2.58±1.23** | | **Разлика** | **ЕЦГ-АК-5** | **3.17±1.31** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **ММ** | **Брой** | **Процент** | **-0,59±1,40** | **ММ** | **Брой** | **Процент** |
| ,00 | 1 | 1,4 | **p<0,0001** | ,00 | 1 | 1,4 |
| 1,00 | 13 | 17,6 | | 1,00 | 3 | 4,1 |
| 2,00 | 25 | 33,8 | | 2,00 | 22 | 29,7 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3,00 | 17 | 23,0 | | 3,00 | 20 | 27,0 |
| 4,00 | 15 | 20,3 | | 4,00 | 16 | 21,6 |
| 5,00 | 2 | 2,7 | | 5,00 | 9 | 12,2 |
| 7,00 | 1 | 1,4 | | 6,00 | 2 | 2,7 |
| Общо | 74 | 100,0 | | 7,00 | 1 | 1,4 |
| | | | | Общо | 74 | 100,0 |

| **INFRA-1** | **4.29±1.44** | | **Разлика** | **INFRA-5** | **2.00±2.08** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **ММ** | **Брой** | **Процент** | **2,30±1,91** | **ММ** | **Брой** | **Процент** |
| 3,00 | 27 | 36,5 | **p<0,0001** | **,00** | **25** | **33,8** |
| 4,00 | 23 | 31,1 | | 1,00 | 11 | 14,9 |
| 5,00 | 10 | 13,5 | | 2,00 | 14 | 18,9 |
| 6,00 | 7 | 9,5 | | 3,00 | 6 | 8,1 |
| 7,00 | 4 | 5,4 | | 4,00 | 10 | 13,5 |
| 8,00 | 2 | 2,7 | | 5,00 | 1 | 1,4 |
| 9,00 | 1 | 1,4 | | 6,00 | 4 | 5,4 |
| Общо | 74 | 100,0 | | 7,00 | 2 | 2,7 |
| | | | | 8,00 | 1 | 1,4 |
| | | | | Общо | 74 | 100 |

| **ЕЦГ-КД-1** | **6.87±1.89** | | **Разлика** | **ЕЦГ-КД-5** | **5.00±2.32** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **ММ** | **Брой** | **Процент** | **1,88±1,57** | **ММ** | **Брой** | **Процент** |
| 4,00 | 4 | 5,4 | **p<0,0001** | ,00 | 1 | 1,4 |
| 5,00 | 17 | 23,0 | | 2,00 | 6 | 8,1 |
| 6,00 | 14 | 18,9 | | 3,00 | 11 | 14,9 |
| 7,00 | 13 | 17,6 | | 4,00 | 17 | 23,0 |
| 8,00 | 15 | 20,3 | | 5,00 | 17 | 23,0 |
| 9,00 | 3 | 4,1 | | 6,00 | 8 | 10,8 |
| 10,00 | 4 | 5,4 | | 7,00 | 4 | 5,4 |
| 11,00 | 2 | 2,7 | | 8,00 | 4 | 5,4 |
| 12,00 | 2 | 2,7 | | 10,00 | 3 | 4,1 |
| Общо | 74 | 100,0 | | 11,00 | 2 | 2,7 |
| | | | | 12 | 1 | 1,4 |
| | | | | Общо | 74 | 100 |

На табл. **2** се вижда, че след прилагането на минимално инвазивната техника УПЕ, супракресталната резорбция се е увеличила средно с 0,59±1,40. Инфраосалната компонента на дефектите е реагирала положително на лечението и дълбочината на ИД е намаляла средно с 2,30±1,91, а цялостният размер на ИД една година след проведената техника е с 1,88±1,57 по-малък спрямо началните стойности.

Разликите между началните стойности на INFRA и тези в края на проучването са представени на **Табл. 3**

**Таблица 3. Стойности на INFRA в началото на лечението и след период от една година**

| **INFRA-начало** | **1 година (mean ± Sd)** | **Разлика** |
|---|---|---|
| 3мм | 1,07±1,83мм | 1,17±1,07мм |
| 4мм | 2,04±1,79мм | 1,96±1,79мм |
| 5мм | 2,20±1,68мм | 2,65±1,53мм |

| | | |
|---|---|---|
| 6мм | 3,42±1,61мм | 2,58±1,61мм |
| 7мм | 2,00±2,82мм | 4,18±2мм |
| 8мм | 5,50±2,12мм | 2,45±2,17мм |
| 9мм | 7мм | 2мм |

От таблицата се вижда как са се променили различните показатели на инфраосалната компонента на ИД след период от една година и след проведената нехирургична минимално инвазивна процедура. Колкото по-големи стойности на INFRA са имали ИД, толкова по-добре са се запълнили в последствие дефектите.
Промените в инфраосалната компонента и цялостното запълване на дефекта имат разлика от близо 2 мм в средните си стойности. Това показва над 50% намаляване на първоначалната средна стойност на дълбочината на ИД. На **таблица 2** е показано, че за период от една година се е увеличила супракресталната резорбция, но INFRA и цялостният дефект са намалели, което е положителен резултат от проведената техника УПЕ.

Супракресталната резорбция на ИД е средно - 13,06% ± 37,49%. При 35 (47,30%) от ИД не е настъпила супракрестална резорбция, а при 7 (9,45%) се е осъществило коронарно възстановяване на тъканите към ЕЦГ. Запълването на ИД е средно 55,25%±48,20%.
Инфраосалната компонента на 25 (33,78%) ИД е възстановена 100%, а при 25 (33,78%) - 50% и повече. Запълването на целия дефект в група 1 е средно 46,7%±37,75%**.** Дванадесет ИД 12 (16,78%) ИД са възстановени изцяло, а тези над 50% са 40 (54,06%).

Разликите в средните стойности на показателите ЕЦГ-АК, ЕЦГ-КД, INFRA в началото и края на проучването са представени на табл. 4.

**Таблица 4. Анализ на средните стойности на показателите ЕЦГ-АК, ЕЦГ-КД, INFRA**

| **Месеци Показатели** | | **Mean** | **Std. Deviation** | **Std. Error Mean** | **t** | **Sig. (2-tailed)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Начало 12 м. | ЕЦГ_АК_1-ЕЦГ_АК_5 | -,59459 | 1,40370 | ,16318 | -3,644 | ,000 |
| Начало 12 м. | INFRA_1–INFRA_5 | 2,29730 | 1,91411 | ,22251 | 10,324 | ,000 |
| Начало 12 м. | ЕЦГ_КД_1-ЕЦГ_КД_5 | 1,87838 | 1,56986 | ,18249 | 10,293 | ,000 |

Т-тестът сравнява средните стойности на показателите и показва разликите преди и след проведеното от нас лечение. За ЕЦГ-АК тя е -0,59±1,40 , с t=-3,64, което е разлика със сила p<0,0001. При ЕЦГ-КД тези стойности са 1,87±1,56, с t=10,29, което е промяна между началното ниво и това след една година - има статистически значима сила (p<0,0001). Основният показател за възстановяване на ИД, а именно INFRA, след период от една година има стойности на промяната от 2,29±1,91, с t=10,32, което показва статистически значима промяна (p<0,0001). Тези резултати показват, че за период от една година има значителна супракрестална резорбция при ИД, но и че значителна част от инфраосалната компонента, както и самите дефекти, като цяло, са били възстановени.

**Обобщение на резултатите**

1. Стойности на INFRA ≥5 мм са се запълнили по-добре в сравнение с по-плитките ИД.
2. Супракресталната резорбция на ИД е средно 13,06% ± 37,49%.
3. Запълването на INFRA на ИД е средно 55,25%±48,20%.

4. Запълването на целия дефект е средно 46,7%±37,75%.
5. Разликата между ЕЦГ_АК_1 - ЕЦГ_АК_5 е p<0,0001.
6. Разликата между INFRA_1 – INFRA_5 е p<0,0001.
7. Разликата между ЕЦГ_КД_1 - ЕЦГ_КД_5 е p<0,0001.

**Дискусия**

Нехирургичните методи за лечение се използват за възстановяване на пародонта, самостоятелно и в комбинация с антибиотици или с емайлови матриксни деривати(ЕМД). В някои от изследванията се постига истинска регенерация на периодонтален лигамент, докато в други само костно запълване, което е съпоставимо с нашите резултати.(Marco Esposito, Grusovin, Papanikolaou, Coulthard, & Worthington, 2009b)

Стандартно зъбният камък се диагностицира визуално или тактилно. Други по-усъвършенствани методи включват лазери, ултразвук или флуоресеценция , но само ендоскопската техника позволява визуализирането на субгингивалните депозити(Osborn, Lenton, Lunos, & Blue, 2014). Повечето автори намират положителни ефекти от нехирургичната пародонтална терапия при лечение на пародонтит, фуркационни дефекти или инфраосални дефекти(11).

Бейнс(Bains, Mohan, & Bains, 2008) Използва УПЕ и модифицирианата регенеративна – УПЕ (МРУПЕ), като минимално инвазивни подходи за възстановяване на инфраосални дефекти, което почива върху положителните резултати от изследванията на Avradopolous et al.("Clinical and inflammatory evaluation of Perioscopy on patients with chronic periodontitis - PubMed," n.d.), Checchi et al.(Checchi, Montevecchi, Checchi, & Zappulla, 2009) , Kwan(Kwan & Newkirk, 2014) , Stambaugh et al.(Stambaugh et al., 2002), (Stambaugh, 2004), Wilson et al. (Wilson, Carnio, Schenk, & Myers, 2008), (Wilson, Harrel, Nunn, Francis, & Webb, 2008). Методиката ни МРУПЕ се базира на други нехирургични изследвания, използващи ЕМД-Emdogain®или ксенографти, които съобщават за значителна редукция на ДДС, придобит НЕП, както и костно запълване и др.("Nonsurgical attachment gain: A protocol for achieving periodontal reattachment | Registered Dental Hygienist (RDH) Magazine," n.d.) (Bains et al)(12) в свое проучване показват, че ултразвуковата обработка на кореновата повърхност под визуален контрол постига по-малко отстраняване на цемент и дентин и подобрява лечебните резултати. Същите автори, както и други твърдят, че използването на ултразвук за кюретаж на меката стена на джоба постига по-малък ефект след манипулационно възпаление и отстранява по-малко съединителна тъкан в сравнение с други техники – нехирургични ръчни (SRP), хирургични или лазерни.(Heitz-Mayfield & Lang, 2013)

Интересни са сравнителните проучвания върху УПЕ и традиционното кореново загладжане и почистване- Scaling and Root Planning(SRP). Stambaugh et al("Periodontal Instrumentation Transformed - Dimensions of Dental Hygiene," n.d.). (RV, 2002). с помощта на ендоскопа постигат до 95% точност при идентифициране на топографски особености по кореновата повърхност. Остатъчният зъбен камък е 1,2% основно по ЕЦГ, докато със SRP той е от 10% до 50% повече. След провеждане на УПЕ за лечение на пародонтални дефекти придобитият НЕП е средно 2.06 мм. При джобове 4-6 мм авторите съобщават за редукция на ДДС 1.94 в сравнение със SRP – 1 мм, и придобит НЕП 1,98 в сравнение със SRP – 0.38 мм. При джобове над 6 мм редукцията на ДДС е 4.4 мм, като за SRP тя е 2.18 мм. Придобитият НЕП е 4.1 мм в сравнение с традиционния SRP 0.97 мм. Същите автори(RV, 2002) при зъби с ДДС 5-10 мм, с ендоскопския метод редуцират дълбочината от 2,52 мм повече, отколкото със SRP. Geisinger et al.(Geisinger, Mealey, Schoolfield, & Mellonig, 2007) откриват статистически значимо намаляване на количеството зъбен камък (p<0.0001) с ендоскопската техника за почистване, особено при по-дълбоки джобове ДДС ≥ 6 мм в сравнение със SRP.

Avradopoulos V, et al.(Wilson, Carnio, et al., 2008) провеждат клинични проучвания за ефекта на ендоскопския метод при диагностика и лечение на средна до тежка степен

пародонтит. При зъби с ДДС от 5 до 8 мм те показват по-голям процент редукция на ДДС - 55% през първия месец в сравнение със SRP - 50%. На третия месец отново резултатът е в полза на ендоскопската терапия, но без статистически значима разлика (p = 0.55).

Wilson Jr, et al.(Wilson, Carnio, et al., 2008), (Wilson, Harrel, et al., 2008) публикуват две свои проучвания, отнасящи се до хистологичното наличие на възпаление след ендоскопско почистване и връзката между субгингивалния зъбен камък, открит с помощта на ендоскоп, и кървенето при сондиране. Получените резултати показват липса на хронично възпаление и новообразуван зъбен камък. Пародонтът оздравява с дълъг свързващ епител и е формирана нова кост.

Ендоскопията има своето място и при хирургичното лечение на пародонталните заболявания. Сравнявайки ендоскопската минимално инвазивна хирургия (Minimally invasive surgery-MIS) с Emdogain® и конвенционалната хирургия с ламбо за достъп, Harrel SK, et al.(Sculean et al., 2007)(Harrel, Wilson, & Nunn, 2010) установява подобряване на клиничните параметри: ДДС, НЕП, КС. Най-значимата разлика е при рецесията, която е значително по-малка при първия метод -0,01 мм. При него се постига редукция на ДДС - 3.56 мм и придобит НЕП - 3,57 мм в сравнение с традиционната техника съответно: 2.7 мм и 1,8 мм. Проследявайки ендоскопската MIS, Harrel SK, et al. (Harrel et al., 2010) установява, че след шестгодишен период при ДДС ≥ 6 мм редукцията е 3.18 мм, а придобитият НЕП е 3.93 мм, като няма промяна в рецесията от началното състояние.

Интересно е сравнението на УПЕ с други нехирургични и хирургични техники за пародонтална регенерация. При почистване на цялата уста (Full Mouth Scaling. - FMS) откриваме, че редукцията на ДДС е от 0.28 мм до 0,65 мм, а придобитият НЕП - от 0.13 до 0.28 мм при различни изследвания (Marco Esposito, Grusovin, Papanikolaou, Coulthard, & Worthington, 2009c)(Marco Esposito, Grusovin, Papanikolaou, Coulthard, & Worthington, 2009a). Конвенционалната техника с ламбо за достъп редуцира ДДС средно с 3.45±1.56, а придобитият НЕП е с 2.48±1.36 (102). GTR има придобит НЕП от 1.22 мм до 2.42 мм, редукция на ДДС - от 1.36 до 2.97. В комбинация с графт НЕП е средно 1.61, а ДДС средно 1.59. Рецесията с GTR е 0.42-0,60 мм, а с графт 0,23 мм. Костното запълване с GTR е средно 1.71 мм, а с графт 3.61 мм. Емайловите матриксни деривати при самостоятелна употреба показват придобит НЕП от 0.84 мм до 1.78 мм, редуциран ДДС от 0.50 мм до 1.41 мм и рецесия 0.55 мм. При сравняването на EMD с водена тъканна регенерация (Guided Tissue Regeneration-GTR) се установява по-добро редуциране на ДДС средно с 1.07 мм за GTR, но и по-голяма рецесия - 0.71 мм, като няма статистически значими разлики в придобития НЕП. GTR води до повече постоперативни инфекции и усложнения (M Esposito, Grusovin, Papanikolaou, Coulthard, & Worthington, 2010).

Библиографските данни от проучванията сочат, че УПЕ притежава предимства пред останалите техники за пародонтална регенерация по показатели като: ДДС, НЕП, ГР, КС, постоперативни инфекции и комфорт. Недостатъчни са проучванията върху УПЕ и други нейни модификации като регенеративната ултразвукова пародонтална ендоскопия –МРУПЕ (RUPE™) върху рецесията, възстановяването на ИД и експресията на проинфламаторните цитокини след провеждането ѝ(Kuang et al., 2017).

Минимално инвазивните нехирургични техники са по-достъпни, с по-малка травматичност и икономически по-изгодни в сравнение с повечето конвенционални техники за пародонтално лечение, което само по себе си е предпоставка за тяхното по-често приложение, развитие и проучване(Nibali et al., 2019).

Според проучването на Nieri et. al (Nieri et al., 2002) факторите, които определят крайната прогноза на зъба със статистическа значимост са ПЗ($p<0,000001$), ЕЦГ-КД ($p<0,00001$), INFRA ($p<0,00001$) и генетичната предразположеност към пародонтални заболявания (наличие на Il-1 генотип) ($p<0,0019$), като този въпрос предстои да се изясни допълнително в бъдеще.

**Заключение**

**Ендоскопски асистираният Scaling and Root Planning** доведе до значително редуциране на всички клинични показатели (ДДС, ДДС0, НЕП, НЕП0, INFRA, ЕЦГ-КД). В същото време този резултат беше съпроводен със значителна супракрестална резорбция (ЕЦГ-АК), която не се отрази нито на ГР, нито ГРО, която не се промени значително. Тези резултати показват, че проведената техника УПЕ може успешно да се използва както за редуциране на пародонталния джоб и придобиване на нов клиничен атачмънт, така и за костно запълване на ИД. Поради това може да считаме УПЕ като успешен подход в лечението на пародонталните заболявания, съпроводени със значителна загуба на прикрепване и наличие на ИД. Процедурата може успешно да замести необходимостта от хирургично лечение.

Липсват достатъчно проучвания за ефекта на УПЕ върху инфраосалните компоненти на пародонталните дефекти. Необходимо е да се сравни тази техника с други минимално инвазивни нехирургични и хирургични техники

(PDF) Perio-Scopy: A New Paradigm in Periodontal Therapy. (n.d.). Retrieved July 14, 2020, from https://www.researchgate.net/publication/275649061_Perio-Scopy_A_New_Paradigm_in_Periodontal_Therapy

Bains, V., Mohan, R., & Bains, R. (2008). Application of ultrasound in periodontics: Part II. *Journal of Indian Society of Periodontology*, *12*(3), 55. https://doi.org/10.4103/0972-124x.44096

Checchi, L., Montevecchi, M., Checchi, V., & Zappulla, F. (2009). The Relationship Between Bleeding on Probing and Subgingival Deposits. An Endoscopical Evaluation. *The Open Dentistry Journal*, *3*(1), 154–160. https://doi.org/10.2174/1874210600903010154

Clinical and inflammatory evaluation of Perioscopy on patients with chronic periodontitis - PubMed. (n.d.). Retrieved July 14, 2020, from https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15079952/

Esposito, M, Grusovin, M., Papanikolaou, N., Coulthard, P., & Worthington, H. (2010). Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Australian Dental Journal*, *55*(1), 101–104. https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01186.x

Esposito, Marco, Grusovin, M. G., Papanikolaou, N., Coulthard, P., & Worthington, H. V. (2009a). Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. A Cochrane systematic review. *European Journal of Oral Implantology*, *2*(4), 247–266. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467602

Esposito, Marco, Grusovin, M. G., Papanikolaou, N., Coulthard, P., & Worthington, H. V. (2009b). Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD003875. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003875.pub3

Esposito, Marco, Grusovin, M. G., Papanikolaou, N., Coulthard, P., & Worthington, H. V. (2009c). Enamel matrix derivative (Emdogain®) for periodontal tissue regeneration in intrabony

defects. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2009*(4). https://doi.org/10.1002/14651858.cd003875.pub3

Geisinger, M. L., Mealey, B. L., Schoolfield, J., & Mellonig, J. T. (2007). The Effectiveness of Subgingival Scaling and Root Planing: An Evaluation of Therapy With and Without the Use of the Periodontal Endoscope. *Journal of Periodontology*, *78*(1), 22–28. https://doi.org/10.1902/jop.2007.060186

Harrel, S. K., Wilson, T. G., & Nunn, M. E. (2010). Prospective Assessment of the Use of Enamel Matrix Derivative With Minimally Invasive Surgery: 6-Year Results. *Journal of Periodontology*, *81*(3), 435–441. https://doi.org/10.1902/jop.2009.090393

Heitz-Mayfield, L. J. A., & Lang, N. P. (2013). Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000*, *62*(1), 218–231. https://doi.org/10.1111/prd.12008

Karlsson, M. R., Diogo Löfgren, C. I., & Jansson, H. M. (2008). The Effect of Laser Therapy as an Adjunct to Non-Surgical Periodontal Treatment in Subjects With Chronic Periodontitis: A Systematic Review. *Journal of Periodontology*, *79*(11), 2021–2028. https://doi.org/10.1902/jop.2008.080197

Karthikeyan, J., R, V., & Mahendra, J. (2017). Minimally invasive techniques for periodontal regenerative therapy- an overview. *International Journal of Recent Scientific Research*, *08*(04), 16503–16509. https://doi.org/10.24327/ijrsr.2017.0804.0161

Kuang, Y., Hu, B., Chen, J., Feng, G., & Song, J. (2017, October 1). Effects of periodontal endoscopy on the treatment of periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dental Association*. American Dental Association. https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.05.011

Kwan, J. Y., & Newkirk, S. M. (2014). Ultrasonic Endoscopic Periodontal Debridement. In *Minimally Invasive Periodontal Therapy* (pp. 13–53). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc. https://doi.org/10.1002/9781118960707.ch3

Milbank. (1987). *United States Patent (19)*.

Nibali, L., Koidou, V., Salomone, S., Hamborg, T., Allaker, R., Ezra, R., … Donos, N. (2019). Minimally invasive non-surgical vs. surgical approach for periodontal intrabony defects: A randomised controlled trial. *Trials*, *20*(1). https://doi.org/10.1186/s13063-019-3544-8

Nieri, M., Muzzi, L., Cattabriga, M., Rotundo, R., Cairo, F., & Prato, G. P. P. (2002). The Prognostic Value of Several Periodontal Factors Measured as Radiographic Bone Level Variation: A 10-Year Retrospective Multilevel Analysis of Treated and Maintained Periodontal Patients. *Journal of Periodontology*, *73*(12), 1485–1493. https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.12.1485

Nonsurgical attachment gain: A protocol for achieving periodontal reattachment | Registered Dental Hygienist (RDH) Magazine. (n.d.). Retrieved July 14, 2020, from https://www.rdhmag.com/patient-care/article/16409275/nonsurgical-attachment-gain-a-protocol-for-achieving-periodontal-reattachment

Osborn, J. B., Lenton, P. A., Lunos, S. A., & Blue, C. M. (2014). Endoscopic vs. Tactile Evaluation of Subgingival Calculus. *American Dental Hygienists' Association*, *88*(4).

Periodontal Instrumentation Transformed - Dimensions of Dental Hygiene. (n.d.). Retrieved July 14, 2020, from https://dimensionsofdentalhygiene.com/article/periodontal-instrumentation-transformed/

Rao, R. (n.d.). PERIODONTAL MICROSURGERY. *Annals and Essences of Dentistry*. https://doi.org/10.5368/aedj.201.3.1.4.3

RV, S. (2002). A clinician's three year experience with perioscopy. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, (23), 1061–1070.

Sculean, A., Windisch, P., Döri, F., Keglevich, T., Molnár, B., & Gera, I. (2007). Emdogain in regenerative periodontal therapy. A review of the literature. *Fogorvosi Szemle*, *100*(5), 220–232, 211–219. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18078142

Stambaugh, R. V. (2004). Perioscopy—The New Paradigm - Dimensions of Dental Hygiene. Retrieved July 14, 2020, from https://dimensionsofdentalhygiene.com/article/perioscopy-the-new-paradigm/

Stambaugh, R. V., Myers, G., Ebling, W., Beckman, B., & Stambaugh, K. (2002). Endoscopic Visualization of the Submarginal Gingiva Dental Sulcus and Tooth Root Surfaces. *Journal of Periodontology*, *73*(4), 374–382. https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.4.374

Wilson, T. G., Carnio, J., Schenk, R., & Myers, G. (2008). Absence of Histologic Signs of Chronic Inflammation Following Closed Subgingival Scaling and Root Planing Using the Dental Endoscope: Human Biopsies – A Pilot Study. *Journal of Periodontology*, *79*(11), 2036–2041. https://doi.org/10.1902/jop.2008.080190

Wilson, T. G., Harrel, S. K., Nunn, M. E., Francis, B., & Webb, K. (2008). The Relationship Between the Presence of Tooth-Borne Subgingival Deposits and Inflammation Found With a Dental Endoscope. *Journal of Periodontology*, *79*(11), 2029–2035. https://doi.org/10.1902/jop.2008.080189

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

# НЕОБХОДИМОСТТА ОТ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНИЯ АПИКАЛЕН ПЕРИОДОНТИТ С ПОМОЩТА НА ТРИИЗМЕРНАТА КОНУСНО ЛЪЧЕВА КОМПЮТЪРНА ТОМОГРАФИЯ

**Автор: Богдан Кръстев**
**Катедра Оперативно зъболечение и Ендодонтия, Факултетед по дентална медицина, Медицински Университет Пловдив**

# THE NECESSITY OF DIAGNOSING AND TREATING CHRONIC PERIAPICAL PERIODONTITIS WITH 3D CONE-BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY

**Author: Bogdan Krastev**
**Operative Dentistry and Endodontics, Faculty of Dental Medicine, Medical Univeristy Plovdiv**

**Abstract**

Periapical periodontitis, can be an acute or chronic disease. Research shows that there are 6 main causes which lead to asymptomatic or chronic apical periodontitis: persistent intra-radicular infection; intra radicular infection (actinomycosis); foreign body reaction caused by a root-obturating material, accumulation of endogenous cholesterol crystals true cystic lesions and tissue formed post treatment (scar). Chronic periapical periodontitis is usually asymptomatic and is most often diagnosed, treated and followed with two dimensional conventional, digital periapical or orthopantomograophical radiographs. They tend to have a lower ionising radiation but a lower sensitivity.

Teeth which have chronic periapical lesions tend to be difficult to treat even when endodontic treatments have been performed with the best possible care and up to the current standards. The size of the lesion and its histologic status determine their future prognosis. Three dimensional cone beam computed tomography has proven to be a valuable adjunct in locating and fully representing the size and relationships of such lesions to important anatomical structures. They are invaluable in planning a future endodontic surgery procedure, prognosis the success or failure after treatment and following up the healing process. The information that 3D CBCT gives presents a totally different picture which can completely change diagnosis, treatment plan and prognosis. The information given may justify the increased ionising radiation dose.

Key words: apical periodontitis, cone beam computed tomography, 3 D printing

## Introduction

Periapical periodontitis, Apical periodontitis (AP) can be an acute or chronic disease developing around the apex of a tooth's root.

The causes most often leading to chronic apical periodontitis are: persistent intra-radicular infection; intraradicular infection (actinomycosis); foreign body reaction caused by a root-obturating material, accumulation of endogenous cholesterol crystals true cystic lesions and tissue formed post treatment (scar tissue).(S. Kim & Kratchman, 2006) Chronic periapical periodontitis is usually asymptomatic and is most often diagnosed, treated and followed with two dimensional conventional, digital periapical or orthopantomograophical radiographs and recently by Cone Beam Computed Tomography. **(Hayashi et al., 2018)**

**ALARA principle**

ALARA is an acronym used in radiation safety for "As Low As Reasonably Achievable." The ALARA radiation safety principle is based on the minimization of radiation doses and limiting the release of radioactive materials into the environment by employing all "reasonable methods." ALARA is not only a sound radiation safety principle, but it is a regulatory requirement for all "radiation protection programs." The ALARA concept is an integral part of all activities that involve the use of radiation or radioactive materials and can help prevent unnecessary exposure as well as overexposure. The three major principles to assist with maintaining doses "As Low As Reasonably Achievable" are time, distance and shielding. **(Hayashi et al., 2018)**

**Diagnosis of apical peridontitis**

Diagnosis of apical peridontitis is made with: Conventional 2D radiographic images, Periapical X-rays (PAs), Ortopantomogarphies, 3 D images- Cone Beam Computed Tomography, Computed tomography(CAT, CT), Magnetic Resonance Imaging(MRI), doppler ultrasound. Some of those imaging techniques have different or no radiation dose. ((Ricucci D, Rôças IN, Siqueira, 2019), (PV, 2019)The average person is exposed to 2.0-4.5 mSv radiation dose per year. Radiation doses in dentistry are minimal. A periapical two dimensional x-ray which is usually between 0.001- 0.005mSv is equal to 1 day of natural background radiation exposure. One orthopantomograpy image is equal to 0.00018 mSv. Large volume computer tomography(CAT) scan equals 0.007 mSv. Small volume cat scan equals 0.0107 mSv(Okano & Sur, 2010) CBCT equals 0.5 mSv which is 6 days of background exposure which is equal to an ortopantomography image((6) Small field of view(FOV) CBCT has an even lower dose of radiation because it images only a small area and less radiation those is needed to aquire an image. (Colceriu-Şimon et al., 2019)

**ADA and AEA recommendations**

The American Dental Association and the American Endodontic Association have issued the following statements regarding the use of CBCT. Limited Field of view(FOV) CBCT should be considered the imaging modality of choice for diagnosis in patients who present with contradictory or nonspecific clinical signs and symptoms associated with untreated or previously endodontically treated teeth. CBCT is recommended for initial treatment of teeth with the potential for extra canals and suspected complex morphology, such as mandibular anterior teeth, and maxillary and mandibular premolars and molars, and teeth with suspected dental anomalies. CBCT imaging is critically necessary if clinical examination and 2-D intraoral radiography are inconclusive in the detection of vertical root fracture. CBCT is needed to identify a variety of circumstances where it may be appropriate in nonsurgical and surgical treatment planning. CBCT imaging is indispensable in the localization and differentiation of external and internal resorption defects and the determination of appropriate treatment and prognosis. CBCT is needed for the diagnosis and management of a variety of traumatic dental injuries, with absent or not other maxillofacial or soft tissue injury that may require other advanced imaging modalities. (Dr. Mohamed I. Fayad, 2018), (Horner, O'Malley, Taylor, & Glenny, 2015), ("The use of cone-beam computed tomography in dentistry: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs," 2012), (Rodríguez, Abella, Durán-Sindreu, Patel, & Roig, 2017)

**The imaging quality of CBCT**

The width of the periodontal ligament is 200µm(0.2 mm). The nominal voxel size of CBCT is usually 75.00000µm(0.075mm) but it can range from 0.16mm, 0.25mm, 0.36 mm. (Spin-Neto, Gotfredsen, & Wenzel, 2013) Still some very subtle changes can not be detected but is much better

than a periapical radiography. Usually 2D imaging misses 50% of MB canals of upper molars no matter whether it is analog or digital. CBCT is detecting 93. 3% of MB canals of upper molars at 0.125mm voxel size. (Lofthag-Hansen, Huumonen, Gröndahl, & Gröndahl, 2007), (Velvart, Hecker, & Tillinger, 2001), (Bauman et al., 2011)

**Detection of AP.**

CBCT has poor accuracy in lesions smaller than 0.8 mm. Better in between 0.8mm and 1.4mm. Its highest accuracy is if the lesion is over 1.4mm in size. Periapical radiographs show presence of lesions only in 24.8% of cases. CBCT gives more clinically relevant information in 69.5% of the teeth examined. CBCT detects 34% more lesion compared to periapical X-rays. PAs compare poor to CBCT when there is super imposition of zygomatic arch, sinus floor, palate, bone or roots. (Wu, Shemesh, & Wesselink, 2009), (Patel, Wilson, Dawood, Foschi, & Mannocci, 2012), (Venskutonis, Daugela, Strazdas, & Juodzbalys, 2014), (von Arx, Janner, Hänni, & Bornstein, 2019)

**Treatment of apical periodontitis**

You treat what you see and plan accordingly. Teeth which have chronic periapical lesions tend to be difficult to treat and even worse to retreat. Even when endodontic treatments have been performed with the best possible care and up to the current standards there is a chance of failure. The size of the lesion and its histologic status determine their future prognosis. (Ricucci D, Rôças IN, Siqueira, 2019) Treatment of apical periodontitis can be nonsurgical(orthograde) or surgical(retrograde trough a mucosal flap). CBCT helps discover the reasons for failure and treatment can be chosen better (Ricucci D, Rôças IN, Siqueira, 2019)

**Identification of canals**

The likely cause of apical periodontitis after root canal retreatment or initial treatment is usually due to procedural inconsistencies like: failed endodontic treatment, insufficient debridement, missed canals, missed anatomy, missed defects or fractures, iatrogenic damage. Any case that needs to be retreated needs to find the reason for failure in the first place otherwise it is doomed. If all the options of the nonsurgical treatment have been explored and it failed then surgical RCT is needed(1) On PAs endododntists miss at least one canal in 40% of cases compared to CBCT. (Ramamurthy, Scheetz, Clark, & Farman, 2006).

**Guided endodontic access, Instrument removal, Perforations**

With the help of CBCT and 3 D printing surgical guides for endodontic access can be made which leads to less tissue removal. (Koç, Yılmaz, & Kamburoglu, 2019) If there is a broken instrument inside the root canal the CBCT helps choose the thicker wall which will endure shaping and thus preserve the thinner wall when using ultrasonics. (Ball, Barbizam, & Cohenca, 2013) With the help of CBCT perforation assessment can be made better which will help either for the surgical or nonsurgical sealing, saves time and improves prognosis (Kamburoğlu, Yilmaz, Yeta, & Özen, 2016), (Khojastepour, Moazami, Babaei, & Forghani, 2015), (Shokri et al., 2018)

**Vertical root fractures.**

Vertical root fractures look like diffuse AP in most instances. Diagnosing them is necessary and it totally changes treatment plan and prognosis. With he help of CBCT they are distinguished better which saves unnecessary time and cost to the dentist patient (Olcay, Ataoğlu, & Belli, 2017), (Talwar et al., 2016), (Hassan, Metska, Ozok, van der Stelt, & Wesselink, 2010)

**Root resorption**

External root resorption defects are detected better with the help of CBTC compared to PAs. (E. Kim, Kim, Roh, Cho, & Lee, 2003), (Darcey & Qualtrough, 2013). Internal resorption is diagnosed and evaluated better as well with CBCT. (HL et al., 2007)

**Auto transplantation**

When there are teeth which have a hopeless prognosis and need to be extracted CBCT helps in preparing the extraction site for transplantation of another tooth. This saves time and increases chances of success and future prognosis(36).

**Healing outcome and evaluation of AP**

PAs detects absence of lesions in 92.7% of cases while CBCT finds lesions in 73.9% of cases. (Patel et al., 2012) PAs underestimate the size of lesions which changes treatment plan and prognosis significantly (Kiarudi, Eghbal, Safi, Aghdasi, & Fazlyab, 2015) PAs underestimate voids in root canal obturation 16.1% when compared to CBCT(46.2%) which again affects plan and prognosis((Liang, Li, Wesselink, & Wu, 2011) . PAs overestimates the healing outcome ater endodontic surgery (R, LL, E, & A, 2009).

**Nonodontogenic pain, persistent pain**

Nonodontogenic pain may often be mistaken for pain of endodontic origin. PAs show no lesions or no damage when there may be one. This missed pathology requires either more expensive tests or unnecessary and untimely treatment of existing odotogenic or nonodontogenic causes of pain. CBCT shows 25% more teeth with lesions. (Nixdorf et al., 2015)

**Indications for surgical treatment**

When the nonsurgical treatment has failed surgical endodontic treatment of AP is needed. The indications for surgical treatment are: anatomical complexity of the root canal system, irretrievable filling materials, persistent symptoms, procedural accidents. The size of the lesion is still a debatable question because many cases are treated based on lesion size although many cases can be successfully treated non surgically. CBCT helps in diagnosing between granulomas cyst or other nonendodontic lesions but still histological examination is the gold standard. (Simon et al., 2006)Lesion not being of endodontic origin may not respond to nonsurgical treatment and need to be treated surgically. (Torabinejad M, Sabeti M, 2019)

**Contraindications for surgical treatment**

Contraindications for surgical treatment include: medical or systemic complications, difficult anatomic access or complexity, indiscriminate use of surgery. In the past the difficult access or anatomical complexities have doomed the teeth for extraction. Now with the help of CBCT surgery can be planned better minimizing patient risk.(Torabinejad M, Sabeti M, 2019)

**Presurgical treatment planning**

CBCT helps optimize the surgical procedure. (Rigolone, Pasqualini, Bianchi, Berutti, & Bianchi, 2003). Use of CBCT modifies 62% of treatment plans after being examined. (Ee, Fayad, & Johnson, 2014)

**Guided Endodontic Surgery**

Computer Guided Endodontic Surgery (CGES), Targeted Endodontic Microsurgery( TEMS) are new terms which refer to 3D printing of surgical guides with the help of CBCT images. This saves time, preserves anatomical objects, improves healing, decreases trauma(Anderson et al., 2018), (Ackerman et al., 2019), (Ye, Zhao, Wang, Jiang, & Yang, 2018), ("A study of 3D printing for Targeted Endodontic Microsurgery," n.d.), (Antal, Nagy, Braunitzer, Fráter, & Piffkó, 2019)

**What does the future hold**

Less X-ray radiation. Easier access. Better visibility. Less cost per unit, per X-ray. Real time imaging and treatment.

**Conclusion**

CBCT should not be indiscriminately used but for treatment of AP which is usually re treatment or a failed nonsurgical treatment requiring surgery it is an indispensable and necessary imaging modality which can only patient and doctor in diagnosis, planning and treatment.

A study of 3D printing for Targeted Endodontic Microsurgery. (n.d.). Retrieved August 10, 2020, from https://endopracticeus.com/clinical-articles/clinician-centered-assessment-of-3d-printed-stents-for-targeted-endodontic-microsurgery-tems/

Ackerman, S., Aguilera, F. C., Buie, J. M., Glickman, G. N., Umorin, M., Wang, Q., & Jalali, P. (2019). Accuracy of 3-dimensional–printed Endodontic Surgical Guide: A Human Cadaver Study. *Journal of Endodontics*, *45*(5), 615–618. https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.02.005

Anderson, J., Wealleans, J., & Ray, J. (2018). Endodontic applications of 3D printing. *International Endodontic Journal*, *51*(9), 1005–1018. https://doi.org/10.1111/iej.12917

Antal, M., Nagy, E., Braunitzer, G., Fráter, M., & Piffkó, J. (2019). Accuracy and clinical safety of guided root end resection with a trephine: a case series. *Head & Face Medicine*, *15*(1), 30. https://doi.org/10.1186/s13005-019-0214-8

Ball, R. L., Barbizam, J. V., & Cohenca, N. (2013). Intraoperative endodontic applications of cone-beam computed tomography. *Journal of Endodontics*, *39*(4), 548–557. https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.11.038

Bauman, R., Scarfe, W., Clark, S. J., Morelli, J., Scheetz, J., & Farman, A. (2011). Ex vivo detection of mesiobuccal canals in maxillary molars using CBCT at four different isotropic voxel dimensions. *International Endodontic Journal*, *44*(8), 752–758. https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2011.01882.x

Colceriu-Șimon, I. M., Băciuț, M., Ştiufiuc, R. I., Aghiorghiesei, A., Ţărmure, V., Lenghel, M., … Băciuţ, G. (2019). Clinical indications and radiation doses of cone beam computed tomography in orthodontics. *Medicine and Pharmacy Reports*, *92*(4), 346. https://doi.org/10.15386/mpr-1434

Darcey, J., & Qualtrough, A. (2013). Resorption: Part 2. Diagnosis and management. *British Dental Journal*, *214*(10), 493–509. https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.482

Dr. Mohamed I. Fayad. (2018). *ENDODONTICS: Colleagues for Excellence, The Impact of Cone Beam Computed Tomography in Endodontics: A New Era in Diagnosis and Treatment Planning*. Retrieved from https://f3f142zs0k2w1kg84k5p9i1o-wpengine.netdna-ssl.com/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2018/05/COL042Spring2018CBCTinDiagnosis.pdf

Ee, J., Fayad, M. I., & Johnson, B. R. (2014). Comparison of endodontic diagnosis and treatment planning decisions using cone-beam volumetric tomography versus periapical radiography. *Journal of Endodontics*, *40*(7), 910–916. https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.03.002

Hassan, B., Metska, M. E., Ozok, A. R., van der Stelt, P., & Wesselink, P. R. (2010). Comparison of Five Cone Beam Computed Tomography Systems for the Detection of Vertical Root Fractures. *Journal of Endodontics*, *36*(1), 126–129. https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.09.013

Hayashi, T., Arai, Y., Chikui, T., Hayashi-Sakai, S., Honda, K., Indo, H., … Tanaka, R. (2018, May 1). Clinical guidelines for dental cone-beam computed tomography. *Oral Radiology*. Springer Tokyo. https://doi.org/10.1007/s11282-018-0314-3

HL, da S., HE, S., GS, L., CA, L., RB, D. S., & JA, de F. (2007). Diagnostic ability of computed tomography to evaluate external root resorption in vitro. *Dento Maxillo Facial Radiology*, *36*(7). https://doi.org/10.1259/DMFR/13347073

Horner, K., O'Malley, L., Taylor, K., & Glenny, A. M. (2015, January 1). Guidelines for clinical use of CBCT: A review. *Dentomaxillofacial Radiology*. British Institute of Radiology. https://doi.org/10.1259/dmfr.20140225

Kamburoğlu, K., Yilmaz, F., Yeta, E. N., & Özen, D. (2016). Assessment of furcal perforations in the vicinity of different root canal sealers using a cone beam computed tomography system with and without the application of artifact reduction mode: An ex vivo investigation on extracted human teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *121*(6), 657–665. https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.01.010

Khojastepour, L., Moazami, F., Babaei, M., & Forghani, M. (2015). Assessment of Root Perforation within Simulated Internal Resorption Cavities Using Cone-beam Computed Tomography. *Journal of Endodontics*, *41*(9), 1520–1523. https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.04.015

Kiarudi, A. H., Eghbal, M. J., Safi, Y., Aghdasi, M. M., & Fazlyab, M. (2015, December 1). The applications of cone-beam computed tomography in endodontics: A review of literature. *Iranian Endodontic Journal*. Iranian Association of Endodontics. https://doi.org/10.22037/iej.v10i1.6383

Kim, E., Kim, K. D., Roh, B. D., Cho, Y. S., & Lee, S. J. (2003). Computed tomography as a diagnostic aid for extracanal invasive resorption. *Journal of Endodontics*, *29*(7), 463–465. https://doi.org/10.1097/00004770-200307000-00009

Kim, S., & Kratchman, S. (2006). Modern endodontic surgery concepts and practice: a review. *Journal of Endodontics*, *32*(7), 601–623. https://doi.org/10.1016/j.joen.2005.12.010

Koç, C., Yılmaz, F., & Kamburoglu, K. (2019). Use of Cone Beam Computed Tomography in endodontics: An update. *Yeditepe Dental Journal*, *15*(2), 248–252. https://doi.org/10.5505/yeditepe.2019.93685

Liang, Y. H., Li, G., Wesselink, P. R., & Wu, M. K. (2011). Endodontic outcome predictors identified with periapical radiographs and cone-beam computed tomography scans. *Journal of Endodontics*, *37*(3), 326–331. https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.11.032

Lofthag-Hansen, S., Huumonen, S., Gröndahl, K., & Gröndahl, H. G. (2007). Limited cone-beam CT and intraoral radiography for the diagnosis of periapical pathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *103*(1), 114–119. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.01.001

Nixdorf, D. R., Law, A. S., John, M. T., Sobieh, R. M., Kohli, R., & Nguyen, R. H. N. (2015). Differential diagnoses for persistent pain after root canal treatment: A study in the national dental practice-based research network. *Journal of Endodontics*, *41*(4), 457–463. https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.12.012

Okano, T., & Sur, J. (2010, August 1). Radiation dose and protection in dentistry. *Japanese Dental Science Review*. Elsevier. https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2009.11.004

Olcay, K., Ataoğlu, H., & Belli, S. (2017). Prevalence of vertical root fracture in extracted endodontically treated teeth: A prospective study. *Cumhuriyet Dental Journal*, *20*(1), 25–29. https://doi.org/10.7126/cumudj.307284

Patel, S., Wilson, R., Dawood, A., Foschi, F., & Mannocci, F. (2012). The detection of periapical pathosis using digital periapical radiography and cone beam computed tomography - Part 2: A 1-year post-treatment follow-up. *International Endodontic Journal*, *45*(8), 711–723. https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2012.02076.x

PV, A. (2019). Examination and Diagnosis of Pulp, Root Canal and Periapical/Periradicular Conditions. In I. J. Rotstein, I (Ed.), *Ingles's endodontics 7th edition* (7 th editi, pp. 215–268). PMPH USA.

R, C., LL, K., E, G., & A, W. (2009). Periapical radiography and cone beam computed tomography for assessment of the periapical bone defect 1 week and 12 months after root-end resection. *Dento Maxillo Facial Radiology*, *38*(8). https://doi.org/10.1259/DMFR/63019695

Ramamurthy, R., Scheetz, J. P., Clark, S. J., & Farman, A. G. (2006). Effects of imaging system and exposure on accurate detection of the second mesio-buccal canal in maxillary molar teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, *102*(6), 796–802. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.02.009

Ricucci D, Rôças IN, Siqueira, J. J. (2019). Periradicular Disease. In J. I. Ian Rotstein (Ed.), *Ingles's endodontics 7th edition* (7th editio, pp. 167–201). PMPH USA.

Rigolone, M., Pasqualini, D., Bianchi, L., Berutti, E., & Bianchi, S. D. (2003). Vestibular surgical access to the palatine root of the superior first molar: "Low-dose Cone-beam" CT analysis of the pathway and its anatomic variations. *Journal of Endodontics*, *29*(11), 773–775. https://doi.org/10.1097/00004770-200311000-00021

Rodríguez, G., Abella, F., Durán-Sindreu, F., Patel, S., & Roig, M. (2017). Influence of Cone-beam Computed Tomography in Clinical Decision Making among Specialists. *Journal of Endodontics*, *43*(2), 194–199. https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.10.012

Shokri, A., Eskandarloo, A., Norouzi, M., Poorolajal, J., Majidi, G., & Aliyaly, A. (2018). Diagnostic accuracy of cone-beam computed tomography scans with high- and low-resolution modes for the detection of root perforations. *Imaging Science in Dentistry*, *48*(1), 11–19. https://doi.org/10.5624/isd.2018.48.1.11

Simon, J. H. S., Enciso, R., Malfaz, J.-M., Roges, R., Bailey-Perry, M., & Patel, A. (2006). Differential Diagnosis of Large Periapical Lesions Using Cone-Beam Computed Tomography Measurements and Biopsy. https://doi.org/10.1016/j.joen.2006.03.008

Spin-Neto, R., Gotfredsen, E., & Wenzel, A. (2013, August). Impact of voxel size variation on CBCT-based diagnostic outcome in dentistry: A systematic review. *Journal of Digital Imaging*. Springer. https://doi.org/10.1007/s10278-012-9562-7

Talwar, S., Utneja, S., Nawal, R. R., Kaushik, A., Srivastava, D., & Oberoy, S. S. (2016, January 1). Role of Cone-beam Computed Tomography in Diagnosis of Vertical Root Fractures: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Endodontics*. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.09.012

The use of cone-beam computed tomography in dentistry: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. (2012). *Journal of the American Dental Association*, *143*(8), 899–902. https://doi.org/10.14219/jada.archive.2012.0295

Torabinejad M, Sabeti M, G. G. (2019). Surgical Endodontics. In I. J. Rotstein, Ilan (Ed.), *Ingles's endodontics 7th edition* (7 th editi, pp. 797–835). Raleigh: PMPH USA.

Velvart, P., Hecker, H., & Tillinger, G. (2001). Detection of the apical lesion and the mandibular canal in conventional radiography and computed tomography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *92*(6), 682–688. https://doi.org/10.1067/moe.2001.118904

Venskutonis, T., Daugela, P., Strazdas, M., & Juodzbalys, G. (2014). Accuracy of Digital Radiography and Cone Beam Computed Tomography on Periapical Radiolucency Detection in Endodontically Treated Teeth. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, *5*(2), 1–2. https://doi.org/10.5037/jomr.2014.5201

von Arx, T., Janner, S. F. M., Hänni, S., & Bornstein, M. M. (2019). Radiographic Assessment of Bone Healing Using Cone-beam Computed Tomographic Scans 1 and 5 Years after Apical Surgery. *Journal of Endodontics*, *45*(11), 1307–1313. https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.08.008

Wu, M. K., Shemesh, H., & Wesselink, P. R. (2009, August). Limitations of previously published systematic reviews evaluating the outcome of endodontic treatment. *International Endodontic Journal*. Int Endod J. https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2009.01600.x

Ye, S., Zhao, S., Wang, W., Jiang, Q., & Yang, X. (2018). A novel method for periapical microsurgery with the aid of 3D technology: A case report. *BMC Oral Health*, *18*(1). https://doi.org/10.1186/s12903-018-0546-y

**drbkrastev@gmail.com**

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

# ТЕХНИКА " ПРОЗРАЧЕН ЗЪБ" КАТО ОБРАЗОВАТЕЛНО СРЕДСТВО ЗА ИЗУЧАВАНЕ НА КОРЕНО-КАНАЛНАТА СИСТЕМА

**Костадин Георгиев, Александра Печева**
**МУ-Пловдив, Факултет по Дентална Медицина,**
**Катедра Оперативно Зъболечение и Ендодонтия**

# CLEARING TECHNIQUE AS EDUCATIONAL TOOL FOR EXPLORATION OF ROOT CANAL SYSTEM

**Kostadin Georgiev, Aleksandra Pecheva**
**Medical University of Plovdiv, Faculty of Dental Medicine,**
**Department of Operative Dentistry and Endodontics**

**Abstract:**

**Introduction: Clearing technique is a simple and inexpensive technique for in vitro examination of root canal system and it renders the teeth transparent. Materials and methods: The clearing process includes three basic steps: 1) demineralization with 5% nitric acid (HNO3); 2) dehydration using different grades of alcohol; 3) clearing the root canal system. Results: The described clearing protocol is effective in creating decalcified root canal samples, which can be used as educational tool for students in preclinical courses. Conclusion: The clearing technique is the simplest method for visualizing and exploration tree-dimensionally the comprehensive structural anomalies and variation of different teeth. The knowledge gained permits an increased appreciation for the anatomy of the root canal system.**

## Въведение

Триизмерното изследване на структури от човешкото тяло чрез обезцветяване на тъканите е морфологичен похват, въведен през 1913 г. от авторите Принц и Шпалтхолц (Versiani,2018). Обезцветяват се твърди костни структури на анатомични препарати от животни, като по този начин костите стават прозрачни и структурата им може да бъде детайлно изучена. Същата методика от 1913 г. с някои модификации е използвана по-късно за обезцветяване и декалцификация на зъбни структури (Fasoli,1913; Okumura,1927). След специфична предварителна обработка дентинът става прозрачен и дава възможност за директно наблюдение и изследване на корено-каналната система на различните групи зъби (Tagger, 1994; Robertson,1982 ).

Транспарентните зъбни образци, подготвени чрез техника за обезцветяване на дентина предоставят обстойна информация в различни аспекти на ендодонтското лечение като например: конфигурация на кореновите канали; ефективност на различни техники за инструментация на кореновите канали; дизайн на щифтови възстановявания и ролята им спрямо кореновите фрактури; пенетрация на слюнка през дентиновите каналчета; техники

за апликация на сийлър в силно закривени коренови канали; качество на корено-каналната заплънка и микропросмукване на обтуровъчните материали (Rashm,2019; Kasahara,1990; Ibarrola ,1997; Felton,1991; Berutti,1996).

В литературата се срещат различни модификации на техниката за обезцветяване на дентина на екстрахирани зъби. Общото между всички тях е, че включват три основни стъпки: деминерализация, дехидратация и обезцветяване на зъбните структури. В една от често използваните методики за изготвяне на прозрачни зъби (на Веручи) се предлага фиксиране на образците в 10% разтвор на формалин непосредствено след екстракцията им; декалцификация в 5% разтвор на хлороводородна киселина (HCl); след приключване на декалцификацията, пробите се промиват с дестилирана вода и се потапят в 5% разтвор на калиев хидроксид (KOH) за 24 часа; образците се дехидрират в алкохолни разтвори с нарастваща концентрация (70% - 95% - 100% етилов алкохол) като предварително се инжектира хематоксилиново багрило в пулпната камера. Процесът по обезцветяване завършва с потапяне на пробите в безцветна течна смола за 12 часа (Vertucci,1978). По-късно е направена съвременна модификация на предложената от Вертучи техника, включваща следните стъпки: декалцификация на образците в 5% разтвор на азотна киселина (HNO3) при постоянно разбъркване; 4-часова промивка на пробите на течаща вода; дехидратация с нарастващи концентрации на етилов алкохол – 80% - 90% - 100% и експозиция с ацетон; пробите се обезцветяват чрез потапяне в термоустойчив силиконов флуид (Silicone 710, Dow Corning) за 24 часа.

Целта на научните търсения в тази посока е опростяване на технологичния процес при обезцветяване на дентина и създаване на образци с висока транспарентност с оглед по-качествено изучаване на корено-каналната система на различните групи зъби.

**Материали и методи:**

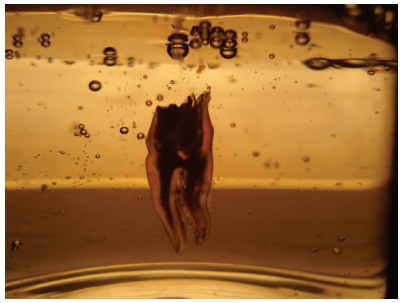
За целта на проучването е използвана модификация на техника за обезцветяване, представена от д-р Рослер (Rossle,2014):

*Подготовка на образците:*Екстрахираните зъби се съхраняват в 10% разтвор на формалин. Преди да започне обезцветяването, зъбната корона се отстранява и кореновите канали се прохождат с К-пила №10 (Фиг. 1).

***Фиг. 1.*** *Екстрахираният образец (долночелюстен втори премолар) се декапитира и прохожда с канални инструменти К-пили №10*

*Деминерализация:*Образците се потапят в 5% разтвор на азотна киселина (HNO3) за 72 часа. Разтворът на азотна киселина се сменя на всеки 24 часа. В авторската модификация на

методиката не се прилага механично разбъркване, за да не се наруши структурата на кореновия канал (Фиг. 2). След престоя в азотна киселина, образците се промиват на течаща вода за 4 часа.



***Фиг. 2.*** *Екстрахираният образец (долночелюстен втори премолар) се потапяв 5% разтвор на HNO3 за 72 часа. Настъпва деминерализация на твърдите зъбни структури.*

*Дехидратация:*Използват се последователно нарастващи концентрации на етилов алкохол както следва: 60% за 8 часа, 80% за 4 часа и 96.6% за 2 часа. След дехидратацията, образците се подсушават върху филтърна хартия.

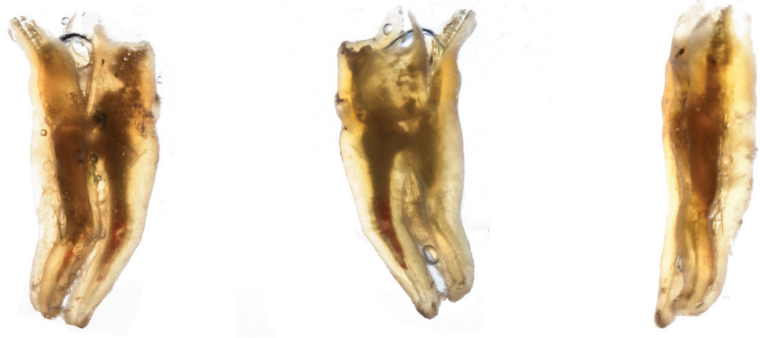
*Обезцветяване:*Екстрахираните декалцифицирани зъбни образци се потапят в разтвор на ксилен за 12 часа за да се импрегнират и втвърдят (Фиг. 3). За обезцветяването се използва потапяне на пробите в метил салицилат (C8H8O3) за 48 часа (Фиг 4). Препоръчително е обезцветените зъби да се съхраняват постоянно в метил салицилат, за да се запази тяхната прозрачност.

***Фиг. 3.*** *Екстрахираният образец (долночелюстен втори премолар) след 12-часов престой за импрегнация в ксилен.*

***Фиг. 4.*** *Екстрахираният образец (долночелюстен втори премолар) след 48-часов престой в метил салицилат. Настъпва обезцветяване на образеца и се визуализира корено-каналната му система.*

**Резултати и обсъждане:**

Описаният протокол за обезцветяване на дентина е ефективна модификация на съществуващите в литературата похвати. Обработените образци са достатъчно прозрачни и дават възможност детайлно да се разглежда корено-каналната морфология, което има както научна, така и приложна значимост за обучението на студентите в предклинични специалности (Фиг. 5). Предложените промени спрямо оригиналната методика на Рослер включват подсушаване с използване на филтърна хартия, което дава възможност за по-добро обезцветяване на пробите при последващото потапяне в метил салицилат.



***Фиг. 5.*** *Екстрахираният образец (долночелюстен втори премолар) е достатъчно прозрачен и дава възможност детайлно да се разглежда корено-каналната му морфология.*

**Заключение**:

В изложението е описан опростен метод за триизмерна визуализация на корено-каналната система при екстрахирани зъби. Готовите транспарентни проби могат да са от полза на студентите по дентална медицина при изучаването на сложните структурни вариации в морфолофията на зъбите. Тази техника е без клинично приложение, но може да служи за образователен похват при обучението на бъдещи специалисти по оперативно зъболечение и ендодонтия.

Библиография:

1. Versiani M., Basrani B., Sousa-Neto M. The root canal anatomy in permanent dentition, Springer, 2018, p-57-58
2. Fasoli, Arlotta. Sull'anatomia dei canali radicolari dei denti umani. Giugno: Stomatologia; 1913.
3. Okumura T. Anatomy of the root canals. Journal of the American Dental Association 14.4 (1927): 632-636
4. Tagger M., et al. Apical seal using the GPII method in straight canals compared with lateral condensation, with or without sealer. Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology 78.2 (1994): 225-231
5. Robertson DC, Leeb J. The evaluation of a transparent tooth model system for the evaluation of endodontically filled teeth. Journal of Endodontics 8.7 (1982): 317-321
6. Rashmi Bansal., et al. Clearing Technique: Gateway to Demystifying Pulp Space Morphology. Acta Scientific Dental Sciences 3.1 (2019): 65-68
7. Kasahara E., et al. Root canal system of the maxillary central incisor. Journal of Endodontics 16.4 (1990): 158-161
8. Ibarrola JL., et al. Factors affecting the negotiability of second mesiobuccal canals in maxillary molars. Journal of Endodontics 23.4 (1997): 236-238
9. Felton D., et al. Threaded endodontic dowels: effect of post design on incidence of root fracture. Journal of Prosthetic Dentistry 65.2 (1991): 179-187
10. Berutti E. Microleakage of human saliva through dentinal tubules exposed at the cervical level in teeth treated endodontically. Journal of Endodontics 22.11 (1996): 579- 582
11. Vertucci F.J. Root canal morphology of mandibular premolars. The Journal of the American Dental Association, 1978, 97(1), 47–50
12. Rossler S. Dents transparentes: un puissant outil didactique. DT Study Club, 2014(2): 22-25

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

# ПРОМЯНА В ТРАНСПЕРЕНТНОСТТА НА УЛТРА-ТРАНСЛУЦЕНТЕН МНОГОСЛОЕН ЦИРКОНИЙ

**Александра Печева*, Снежана Цанова*, Ралица Райчева****
***Медицински университет Пловдив, Факултет по Дентална медицина, катедра Оперативно зъболечение и ендодонтия**
**** Медицински университет Пловдив, Факултет по Обществено здраве, катедра Социална медицина и обществено здраве**

# EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF APPLICATION OF INDIRECT VENEERS AND CAD/CAM SYSTEMS FROM DENTIST IN PLOVDIV DISTRICT TRANSPERENCY CHANGES OF ULTRATRANSLUCENT MULTI- LAYERED ZIRCONIA

**Aleksandra Pecheva*, Snezhana Tsanova*, Ralitsa Raycheva****
***Medical University of Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Operative dentistry and endodontics**
**** Medical University of Plovdiv, Faculty of Public health, Department of Social medicine and Public health**

**Abstract**

**The process of low- temperature degradation of zirconia occurs because of the spontaneous transformation of metastable tetragonal phase into a monoclinic phase. Via CAD/CAM systems 27 veneers of UTML zirconia are milled in 3 different thickness and 3 colors. Translucency is measured before and after hydrothermal ageing trough the formula: $(L^*_B - L^*_W)^2 + (a^*_B - a^*_w)^2 + (b^*_B - b^*_w)^{2|1/2}$ [3]. Statistical analysis of the data is preformed via IBM SPSS Statistics v. 22, level of significance $p<0.05$. Results show statistical difference in the level of translucenscy with no clinical meaning and no change of the color of veneers.**

*Keywords: CAD/CAM, veneers, translucency, hydrothermal ageing*

Отскоро е възможно да се използват изцяло циркониеви материали, които имат отлични механични свойства и се приближават максимално до естествените тъкани (|Inan, 2009; Kim, 2010). Въпреки това, обаче, при монолитните възстановявания цирконието

повърхност е изложена на условията в устната кухина и това я прави по-лабилна на т.нар. ниско-температурна деградация и се проявява свойството „стареене“ (Deborah, 2015). То възниква поради прогресивна и спонтанна трансформация на метастабилната тетрагонална (t) фаза в моноклинна (m) фаза.

Процесът на $t \rightarrow m$ трансформация може да доведе до промяна в цвета и транслуцентността на възстановяванията. Според някои автори трансформацията води до значително понижаване на нивото на транслуцентност (El- Agwany, 2018), докато според други основната промяна е не в транслуцентността, а в изменението на цвета (Lee, 2004).

За да се възпроизведе ускореното стареене, симулиращо ефекта на „дългосрочно излагане на условията на средата, се прилага процес на изкуствено изветряне, който включва температура, налягане и влажност и се нарича хидротермално стареене (Lee, 2004; Luthy, 2006).

За целта на лабораторния експеримент са изработени 27 фасети от многослойна утратранслуцентна цирконiева керамика (UTML KATANA Kurraray, Noritake Japan) по CAD/CAM технология (CAD- Wieland Ivoclar Dental, Germany, CAM- CAM 5-S2 VHF). Образците са разделени в три групи с три подгрупи (n=9) спрямо цвета на използвания материал и спрямо дебелината на фасетата.

Всяка проба е подложена на светлинен източник, който се отнася до CIE (Commission Internationale de l'Eclairage) – стандартни изисквания за осветеност. Координатите на CIE-Lab (L*, a*, b*) за всеки образец са изчислени с няколко стъпки и при светъл, и при тъмен фон (Фиг. 1). Използван е съвременен дигитален спектрофотометър за отчитане на стойностите (Spectroshade Micro System, USA).

Транслуцентността е изчислена с помощта на следното уравнение:

Транслуцентност $= (L^*_B - - L^*_W)^{2} + (a^*_B - a^*_w)^2 + (b^*_B - b^*_w)^{2]1/2}$ където: $L^*_B$ е стойността на осветеност върху черен фон; $L^*_W$ е стойността на осветеност върху бял фон; $a^*_B$ и $a^*_w$ са червено-зелени координатни стойности на черен и бял фон; $b^*_B - b^*_w$ са синьо-жълти координатни стойности на черен и бял фон (Ahn,2008; Lim,1998).

А/ Б/

***Фигура 1. Отчетени стойности от спектрофотометър при изследване на образец на А/ светъл фон Б/ тъмен фон преди хидротермално стареене***

Всички фасети се подлагат на изкуствено състаряване на материала чрез хидротермално стареене в автоклав (Tanda C Steam Sterilizer ASS0006 REV– C, Woson Medical Instrument Co., China, сертификат за качество ISO 13356) в режим на работа – време 15 часа; температура 134° C, налягане 2MPa. (Kohorst, 2012).

Систематизирането, обработката и анализът на първичните данни под формата на количествени и качествени променливи е реализирано със статистическия пакет на софтуера за социални науки IBM SPSS Statistics v. 22. За всички тестове е възприето ниво на значимост $p<0.05$. Графичният анализ е извършен в среда на MS Office 2013 с помощта на Excel. Използвани са дескриптивен анализ за описание на структурата на изследваните променливи – вариационен анализ на количествени променливи; проверката на статистически хипотези – параметричен анализ – t-тест – за доказване разлика между две променливи при зависими и независими извадки; едномерен еднофакторен дисперсионен анализ (One-way ANOVA); непараметричен анализ – Колмогоров-Смирнов, тест на Шапиро-Уилк и Д'Агостино-Пирсън – за проверка на съгласуваност между емпирично и теоретично разпределение.

Получените резултати са представени в табличен вид (Табл. 1). Доказва се статистически значима разлика между нивата на транспарентност преди и след изкуственото състаряване ($p < 0,05$).

***Таблица 1. Резултати от сравнително статистическо изследване на променливите преди и след хидротермално стареене.***

| | | T-TEST FOR EQUALITY OF MEANS | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | t | Sig.2-tailed | Mean Difference | Std. Error Difference |
| A1 | 0.5 mm | 10.043 | 0.001 | 1.64000 | 0.16330 |
| | 0.8 mm | 16.350 | 0.000 | 2.67000 | 0.16330 |
| | 1.0 mm | 0.306 | 0.775 | 0.05000 | 0.16330 |
| A2 | 0.5 mm | 2.143 | 0.099 | 0.35000 | 0.16330 |
| | 0.8 mm | 9.186 | 0.001 | 1.50000 | 0.16330 |
| | 1.0 mm | 21.556 | 0.000 | 3.52000 | 0.16330 |
| A3 | 0.5 mm | 5.450 | 0.006 | 0.89000 | 0.16330 |
| | 0.8 mm | 10.043 | 0.001 | 1.64000 | 0.16330 |
| | 1.0 mm | 32.456 | 0.000 | 5.30000 | 0.16330 |

Дискусия:
Получените от нас данни, показващи редуциране нивото на транспарентност след стареене на циркониевия материал съвпадат с тези на други изследователи (Badr, 2018). Този феномен Heffernan и кол. обясняват с факта, че транслуцентността зависи от абсорбирането и разсейването на светлината между керамичните кристали (Heffernan,2002)). Те откриват, че химичната структура, количеството и обема на кристалите, големината на порите и синтеровъчната плътност определят количеството на абсорбирана, отразена и пропусната светлина. Когато циркониевият субстрат е изложен на агресивни условия, се инициира кристалната трансформация на тетрагонална фаза към по-голямата моноклинна фаза. Моноклинната кристална фаза интерферира със светлината, като по този начин влияе на оптичните качества на материала и понижава нивото на транслуцентност на циркония.

Библиография:

1. Inan O, Secilmis A, Eraslan O. Effect of pontic framework design on the fracture resistance of implant-supported all-ceramic fixed partial dentures. J Appl Oral Sci. 2009; 17:533–538
2. Kim JW, Covel NS, Guess PC, et al. Concerns of hydrothermal degradation in CAD/CAM zirconia. J Dent Res. 2010; 89:91–95
3. Deborah PL, Wilkens AS, Frederico AE, De Souza Grace M. Fracture strength of aged monolithic and bilayer zirconia-based crowns. BioMed Res Int 2015:418641
4. M.A.M.B. El-Agwany, M.M Wahsh, Morsi T., Effect of veneering techniques and subsequent aging on translucency of bilayered zirconia, Future Dental Journal 4, 2018, 274–278
5. Lee SH, Lee YK, Lim BS. Influence of Thermocycling on the optical properties of laboratory resin composites and all-ceramic material. Mater Sci Mater Med 2004;15(11):1221–6
6. Luthy H, Loeffel O, Hammerle CHF. Effect of thermocycling on Bond strength of luting cements to zirconia ceramic. Dent Mater 2006; 22:195–200
7. Ahn JS and Lee YK, Difference in the translucency of all-ceramics by the illum Isenberg t. Dent Mater. 2008; 24:1539–1544
8. Lin M, Sy M, Munoz CA, et al. The effect of tooth preparation form on the fit of Procera copings. Int J Prosthodont 1998; 11: 580-590
9. Kohorst P, Borchers L, Strempel J, et al. Low-temperature degradation of different zirconia ceramics for dental applications. Acta Biomater. 2012; 8:1213–1220
10. Badr, Wahsh и Morsi от 2018г (Badr MAM, Wahsh MM, Morsi TS, Effect of veneering techniques and subsequent aging on translucency of bilayered zirconia, Future Dental Journal,2018
11. Heffernan MJ, Aquilino SA, Diaz-Arnold AM, Haselton DR, Stanford CM, Vargas MA: Relative translucency of six all-ceramic systems. Part I: core materials. J Prosthet Dent 2002;88:4-9

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

# АПАРАТ ЗА МЕХАНИЧНО ЦИКЛИЧНО НАТОВАРВАНЕ НА ОПИТНИ ОБРАЗЦИ

**Магдалина Урумова,**Р.Тодоров,**Ст.Златев,**Св.Александров**
**Медицински Университет-Пловдив,ФДМ-Пловдив**
**Катедра по Протетична дентална медицина**
**Медицински Университет-София,ФДМ-София**
**Катедра по Протетична дентална медицина**
**CAD/CAM ЦДМ,при НИ-МУ Пловдив**

# DEVICE FOR MECHANICAL-CYCLIC LOADING OF TEST SPECIMENS

**Magdalina Urumova,**R.Todorov,**St.Zlatev,**Sv.Aleksandrov**
**Medical University Plovdiv, Faculty of Dental medicine Plovdiv**
**Department of Prosthodontics**
**Medical University Sofia, Faculty of Dental medicine Sofia**
**CAD/CAM center, Dental medicine, Medical university Plovdiv**

**ABSTRACT**

**Introduction**

Precision attachments have different design.During the chewing process, the elements of this type of constructions are repeatedly subjected to mechanical stress.In the case of precision attachments, the matrix-patrix design adheres to the cyclic repeated chewing cycle.

**Purpose**

Our aim is to design and provide a device for multiple mechanical and cyclic loading of various constructions of matrix and patrix precision attachments on a project implemented with the participation of lecturers from the Technical University, department "Electronics".

**Materials and Methods**

The device concerns a cyclic laboratory examination of the retention of telescope crowns made by different methods. The unit has the following main parts : **the mechanical part** consists of upper, middle and lower plates connected by strictly parallel guiding axes. Each plate carries different activating elements.**The retentive part** secures the support element and has a reservoir and container for artificial saliva attached to it.**The electronic-processing** unit records the values the number of cycles, the time to complete one cycle and regulates the pressure forces.

**Results**

The constructive principle of the developed device, which detects multiple insertion and separation cycles, in artificial saliva, is used to test telescope crowns.There were prepeared four groups test specimens in advance for various double crown modifications designed using CAD/CAM and produced using 3D-printer.

**Conclusion**

Preliminary tests for working with the device, with participation of professors from the Technical-University of Plovdiv give us a reason to apply the repeated insertion-separation cycles approach to other prosthetic elements.

**Keywords:** telescope crowns, device, insertion-separation cycles

**Въведение:**

С протетичното лечение основно се цели възстановяване на дъвкателната функция и естетиката.При невъзможост за неподвижно протезиране,в зависимост от дефекта на зъбната редица е индицирано снемаемо протезиране.То може да се извърши с помощта на обикновени снемаеми частични протези или комбинирано(снемаеми и неснемаеми конструкции). Предпочита се комбинираното протезиране със специални опорно-задръжни елементи, които се различават конструкционно и технологично.

При дъвкателният процес елементите на такъв тип конструкции се подлагат многократно на механично натоварване. При опорно-задръжни средства с матрично-патричната конструкция,конструкционно същата е съобразена с циклично повтарящия се дъвкателен цикъл .

Поради своите конструкционни особености телескоп коронките в специализираната литература са известни като прецизни опорно-задръжни средства или още като двойни коронки.При комбинираното протезиране прилагането им осигурява ефективно задържане на снемаемите протези.Телескоп коронките изпълняват редица предназначения : за задържане; за подпомагане и разпределение на дъвкателната сила; за избягване на блокирането,за пренасочване на натоварването,поради което са предпочитани в практиката.

Специфичната конструкция на такъв тип средства,осигурява дългосрочно и добро задържане при дълготрайно механично-циклично натоварване,с което се достига доброто задържане на протезните конструкции .(1) Известни са различни разновидности за установяване на тази особеност.(2,3,4,5,6,7,8,9,10)

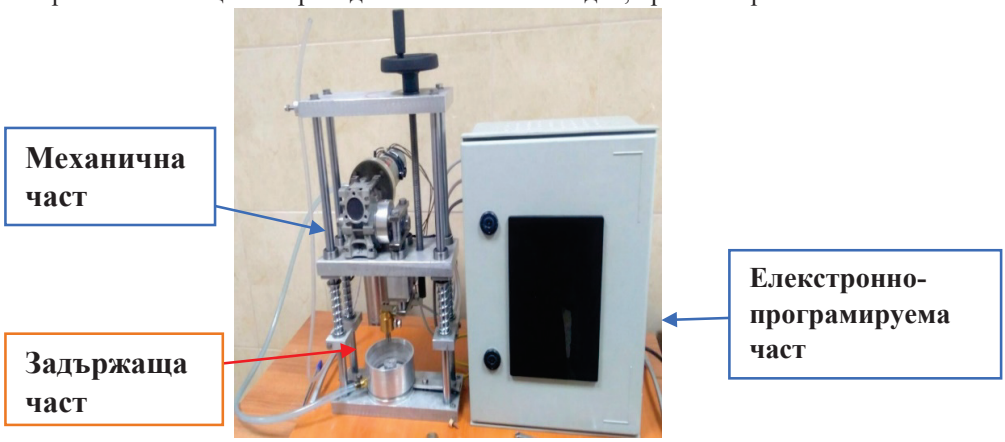
**Цел:**

Нашата разработка има за цел да се конструира апарат за извършване на многократно механично-циклично натоварване и задържане на различни видове телескоп коронки.Чрез апарата се регулира силата на натиск, брой цикли и времетраене.

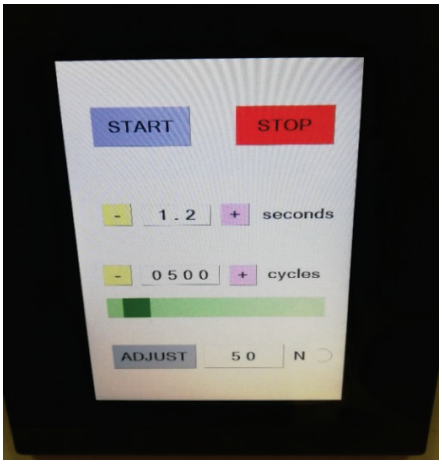
**Материали и Методи:**

Апаратът служи за механично-циклично лабораторно изследване на задържането при телескоп коронките, изработени по различни методи. Конструираният апарат има следните основни части(фиг.1):. **механичната част** се състои от горна, средна и долна плочи, свързани посредством строго успоредни направляващи оси. Всяка от плочите носи различни задвижващи елементи;**Задържащата част** фиксира опорно-задръжния елемент и

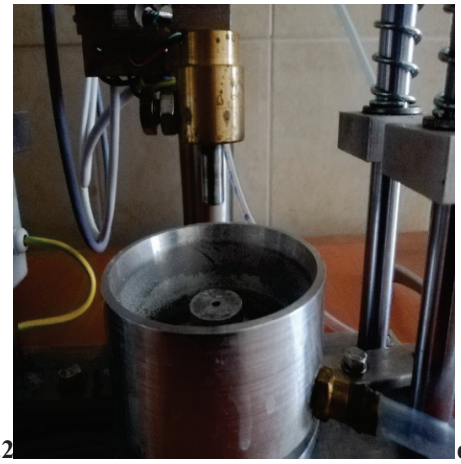
има към себе си резервоар и съд за изкуствена слюнка;**Електронно-програмируема част,**с която се отчитат стойностите на брой цикли, време за извършване на един цикъл и се регулира силата на натиск в Нютони.(фиг.2)Проектирането, изпълнението и настройките се извършиха с помощта на преподаватели от ТУ-Пловдив,к-ра“Електроника“




**Фиг.1** Апарат за механично-циклично натоварване




**Фиг.2**



**фиг.3**

Предложените опитни образци бяха проектирани по CAD/CAM(3Shape) и принтирани на 3D-принтера(EOS M 100).Апаратурата е налична във ФДМ-Пловдив.

Изследванията се проведоха със съдействието на преподаватели от катедрата Химични науки в Медицински колеж Пловдив към МУ-Пловдив. Разработи се специална среда от изкуствена слюнка за лабораторно изследване при циклично-механично натоварване на предложения лабораторен стенд.Изследваха се две групи опитни образци.

Опитните образци бяха подложени на циклично-механично натоварване.Силата необходима за преодоляване на фрикцията между първичния и вторичния телескоп се измери чрез използваната опитна постановка ,по която се работи във ФДМ-Пловдив чрез

апарата LMT 100 на фирмата Lam technology Italy.Отчитането на стойностите при изследването се регистрира софтуерно чрез специална програма. Авторския колектив предлага специално разработени фиксиращи елементи за фиксиране на опитните образци(фиг.4).

**фиг.4**

Статистичката обработка се извърши чрез описателен,графични анализи и теста на Wilcoxon-Mann-Whitney (Фиг. 5)

**Резултати и Обсъждане**

Изследванията се направиха върху две групи опитни образци, които отговарят на следните особености:

**1ва група** – **класически метод**. Първичния телескоп се проектира с цилиндрично-коничен дизайн,отговарящ на известните постановки.Коничната част се проектира под ъгъл от 4˚.

**2ра група – по методиката FGP** на Bredent,Germany.Методиката включва спомагателна система между телескопите базирана на композитна смола.Първичния телескоп се проектира с ъгъл на коничност 4˚)

С образците се проведоха тестове за циклично-механично натоварване в изкуствена слюнка.

На *табл.1* са представени резултатите от изследването.

**Таблица 1 Обобщени стойности при всички проведени тестове**

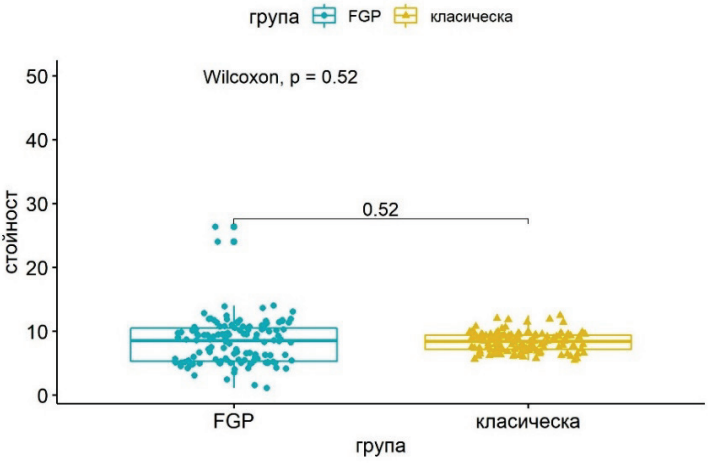
| тест | n | mean | sd | median | trimmed | mad | min | max | range | skew | kurtosis | se |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| стойност в N | 260 | 8.29 | 2.74 | 8.41 | 8.17 | 2.30 | 1.11 | 26.35 | 25.24 | 1.69 | 9.89 | 0.17 |

Предстои изследване на задържането на проектирани и изпълнени по CAD/CAM две групи опитни образци.При тях първичния телескоп се проектира с цилиндрично-коничен дизайн с ъгъл на коничност от 4˚.

При образците от **първа група (класическа)**,задържането се осъществява посредством триенето на металната сплав, от която са изработени първичния и вторичен телескоп. При

**втората група** се ползва система FGP за задържане.Образците се подложиха на циклично-механично натоварване от 6000 цикъла на съчленяване и разчленяване на елементите от специалното опорно-задръжно средство със зададена сила от 50 N в разработения от колектива лабораторен стенд.

С помощта на апарата за тестване-LMT100, всички подготвени образци се изпитваха на тест за якост на опън. За всички образци от двете групи бяха проведени общо 260 тествания За осъществяване на теста се разработиха специални задръжни елементи. Тестове на опън се извършваха преди механично-цикличното натоварване и се осъществява на всеки 500 цикъла, до извършване на общо 6000 цикъла на циклично-механично натоварване.




**Фиг.5**

Сравнението на средните аритметични стойности в двете групи включени в проучването се извърши чрез теста на Wilcoxon-Mann-Whitney [Фиг. 5]. Получените стойности не показват статистически значимо различие между групите.

**Заключение**

Обобщените стойности от всички проведени тестове на двете групи опитни образци показват,че минималната стойност на задържане е 1,11N,а максималната е 26,35N.Извършеното на апарата изследване се проведе с регулиране чрез електронно-програмируема част до стойност от 50N.

Проведените тестове върху две групи опитни тела ни дават основание подхода за многократно циклично натоварване да се прилага и при други протезни елементи.

**Литература:**


1) Попов Н.,Ралев Р.,Куликов И.,Рационални методи и конструкции в мостовото протезиране,1989
2) Arnold, Christin, Hey, Jeremias, Setz, Jürgen M, BOECKLER, Arne F and Schweyen, Ramona. Retention force of removable partial dentures with different double crowns. *Clinical oral investigations* [online]. 3 May 2018. Vol. 22, no. 4, p. 1641–1649.

**3)** Bayer, Stefan, Stark, Helmut, Mues, Sebastian, Keilig, Ludger, Schrader, Anja and Enkling, Norbert. Retention force measurement of telescopic crowns. *Clinical Oral Investigations* [online]. 17 October 2010. Vol. 14, no. 5, p. 607–611.

**4)** ÇELIK Güven, Melahat, TUNA, Meral, BOZDAĞ, Ergun, ÖZTÜRK, Gizem Nur and Bayraktar, Gulsen. Comparison of retention forces with various fabrication methods and materials in double crowns. *The Journal of Advanced Prosthodontics* [online]. 2017. Vol. 9, no. 4, p. 308.

**5)** Engels, Jörg, Schubert, Oliver, GÜTH, Jan-Frederik, Hoffmann, Matthias, Jauernig, Christian, Erdelt, Kurt, STIMMELMAYR, Michael and BEUER, Florian. Wear behavior of different double-crown systems. *Clinical Oral Investigations* [online]. 10 March 2013. Vol. 17, no. 2, p. 503–510

**6)** GALVANO, Galvano Galvano, DER FRIEDRICH DER FRIEDRICH, Friedrich, Schiller, Friedrich----Schiller, SCHILLER, Schiller, JENA, ----Universität and Rösslle r, Jan. *"Der Haftmechanismus von "Der Haftmechanismus von* [online]. [no date]. [Accessed 30 October 2018].

**7)** G, Julian, SACHS, Caroline, HEISS, Philipp, STADELMANN, Markus, ERDELT, Kurt and Beuer, Florian. Retention forces of 14-unit zirconia telescopic prostheses with six double crowns made from zirconia-an in vitro study. *Clinical Oral Investigations*. 2014. Vol. 18, no. 4, p. 1173–1179

**8)** Keilig aus Wattenscheid, Ludger. Experimentelle und numerische Untersuchungen zum Verschleiß von Halteelementen in der zahnärztlichen Prothetik. [online]. 2008. [Accessed 21 July 2018]

**9)** Majcher, Andrzej, LEŚNIEWSKA-KOCHANEK, Anna and MIERZWIŃSKA-NASTALSKA, Elżbieta. A method and a device for the evaluation of the retention of telescopic dental crowns. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials* [online]. May 2017. Vol. 69, p. 362–367

**10)** Nakagawa, Shusuke, TORII, Katsunori and Tanaka, Masahiro. Effects of taper and space settings of telescopic ce-TZP/A crowns on retentive force and settling. *Dental Materials Journal*. 2017. Vol. 36, no. 2, p. 230–235

**Контакт с водещия изследовател**(Д-р М.Урумова)**:**
**Magdalina.urumova@mu-plovdiv.bg**

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

# ПОЗНАНИЯ НА РОДИТЕЛИТЕ ЗА ДЕТСКИЯ КАРИЕС И РАННАТА МУ ПРОФИЛАКТИКА

**Марияна Александрова[1], Кристина Килова[2]**
**1. Медицински колеж, Медицински университет – Пловдив**
**2. Катедра Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение, Медицински университет – Пловдив**

# PARENTS' KNOWLEDGE ABOUT CHILDREN'S CARIES AND EARLY PREVENTION

**Mariyana Alexandrova1, Kristina Kilova2**
**1. Medical college, Medical University of Plovdiv, Bulgaria**
**2. Department of Medical Informatics, Biostatistics and e-Learning, Medical University of Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract**
Tooth decay is one of the most common oral diseases among children. This requires prevention to start from an early age. Apart from dentists, the family environment and the personal example of the parents also play a crucial role in protecting the dental health of adolescents.
**Aim:** To establish the awareness of parents of children attending kindergartens about dental caries as a disease encountered among children, as well as their participation in the implementation of the necessary preventive measures.
**Material and methods:** A survey was conducted with 174 parents of children attending kindergartens in Plovdiv. The questionnaire developed by the authors contains questions related to the knowledge of parents about oral hygiene, the frequency of visits to the dental office for prevention and timely treatment of children.
**Results:** The role of pediatricians and GPs in the prevention of dental diseases among children is unsatisfactory. The first visit to a dentist is when children turn 1 year old or even later. There are parents who do not take their children for preventive examinations, and others neglect the timely treatment of their children's diseased teeth. Children prefer the most cariogenic carbohydrate foods. **Conclusion:** The majority of parents neglect the early preventive measures needed to protect children from developing a tooth decay.
**Keywords**: tooth decay, dental caries, children from 3 to 7 years of age, oral hygiene, nutrition.

**Въведение**
Зъбният кариес е едно от най-често срещаните орални заболявания. Представлява здравословен и финансов проблем за редица страни (Митова, 2017; Itota, 2003). Среща се във всички възрастови групи. Редица епидемиологични проучвания в България показват, че проблемът с намаляване честотата и степента на тежест на кариеса при децата е все още актуален (Георгиева, 2013; Димитрова-Харуна, 2003; Кондева, 2008). Според данните на Пенева и Рашкова (2008) свободни от кариес на временните зъби са само 20% от 6-годишните деца. С увеличаването на възрастта относителният дял на децата без кариес намалява (Рашкова, 2011). Това налага необходимостта масовата профилактика на кариеса да започне още в детска възраст. В този период започва изграждането на здравословни

навици, като основна роля в това имат семейната среда и личният пример на родителите (Ismail, 1998).

Целта на настоящото проучване е да се установи информираността на родителите на деца, посещаващи детски градини, относно кариеса като заболяване, срещано при децата, както и тяхното участие в прилагането на необходимите профилактични мерки.

**Материал и методи**

Проведено е анкетно проучване със 174 родители на деца на възраст между 3 и 7 години, посещаващи детските градини в гр. Пловдив. Използван е собствен инструментариум - анкетна карта, съдържаща 20 въпроса, насочени към познанията на родителите относно оралната хигиена, хранителните навици, честота на посещения при дентален лекар и своевременното лечение на кариеса на децата.

Статистическата обработка на резултатите е извършена с помощта на софтуерен продукт SPSS v.17. Използвани са описателна статистика, t-тест на Student и $\chi^2$-тест.

За графичното представяне на данните е използван MS Excel 2016.

**Резултати и обсъждане**

В проучването са анкетирани 174 родители, от които на момчета са 90 (51.7%), а на момичета – 84 (48.3%).

Семейството представлява основен фактор в изграждането на здравословни навици при децата. Убедеността на родителите в значението на здравословното поведение е добра предпоставка за по-нататъшното развитие на техните деца. За ефективната превенция на кариеса от значение са социално-икономическото ниво и нивото на образование на родителите (Митова, 2017).

Преобладават родителите с висше образование – 63.8%, само 3-ма (1.7%) са с основно образование (таблица 1).

**Таблица 1**. Разпределение на родителите по степен на образование

| **Степен на образование** | **Брой*** | **%** |
|---|---|---|
| основно | 3 | 1.7% |
| средно | 56 | 32.2% |
| висше | 111 | 63.8% |
| не мога да отговоря | 4 | 2.3% |

Установи се, че осигуряването на разнообразие на храни, богати на калций, месо, млечни продукти, пресни плодове и зеленчуци, пълнозърнести житни растения не зависи от дохода ($P>0.05$).

На въпроса „Откъде получавате информация за заболяванията на зъбния апарат на Вашето дете?" 58.8% от анкетираните посочват лекаря по дентална медицина, 10.9% – личния лекар и интернет, от средствата за масова информация – 8%, от други родители – 10.1%; 3-ма от родителите не могат да отговорят. Прави впечатление ниският процент лични лекари, участващи в профилактиката на стоматологичните заболявания при децата (таблица 2).

**Таблица 2.** Разпределение на отговорите на въпроса: *Откъде получавате информация за заболяванията на зъбния апарат на Вашето дете?*

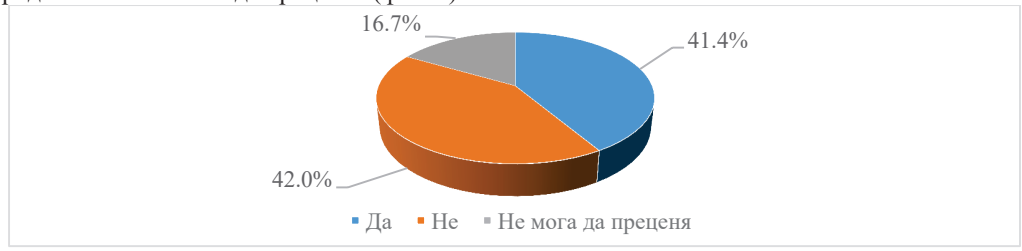
| | **Брой*** | **%** | **% случаи** |
|---|---|---|---|
| Лекар по дентална медицина | 140 | 58.6% | 80.9% |
| Личен лекар | 26 | 10.9% | 15.0% |
| Интернет | 26 | 10.9% | 15.0% |
| Средства за масова информация | 19 | 8.0% | 11.0% |
| Други родители | 24 | 10.1% | 13.9% |
| Не мога да отговоря | 3 | 1.3% | 1.7% |
| Общо | 238 | 100.0% | 137.6% |

Личните лекари и педиатрите много по-рано и по-често се срещат с децата. Те са специалистите, които първи трябва да насочат родителите на децата към дентален преглед (Димитрова-Харуна, 2003).
На въпроса „На каква възраст детето за първи път е заведено на дентален преглед?" се установи, че само 1 дете е заведено на преглед при дентален лекар в рамките на първата година след раждането (таблица 3).

**Таблица 3.** Разпределение на отговорите на въпроса: *На каква възраст детето за първи път е заведено на дентален преглед?*

| | **Брой*** | **%** |
|---|---|---|
| В рамките на първата година след раждането | 1 | 0.6% |
| 1-3 годишна възраст | 54 | 31.0% |
| След 3-тата година | 67 | 38.6% |
| След появата на първите стоматологични оплаквания | 22 | 12.6% |
| До сега не съм го водил/а на дентален преглед | 29 | 16.7% |
| Не мога да отговоря | 1 | 0.6% |

Преобладават родителите, които споделят, че тяхното дете за първи път посещава дентален кабинет след 3-та си година (38.6%) или след появата на първите стоматологични оплаквания (12.6%). Не малък е броят на децата, които не са водени на дентален преглед (16.7%). Липсата на ранна среща между детето и детския стоматолог е причина за много от грешките в хигиената, храненето и навиците на детето, което от своя страна води до появата на кариес още в ранно детство. Редица специалисти по детска стоматология препоръчват първата среща със стоматолога да се осъществи преди детето да е навършило 1 година (Грозданова, 2016; Дучева, 2016) Редовните посещения при денталния лекар са в основата на доброто орално здраве.
На въпроса „Има ли кариеси Вашето дете?" 41.4% от анкетираните родители отговарят положително, почти толкова са сигурни, че детето не боледува от кариес, а 16.7% от родителите не могат да преценят (фиг. 1).



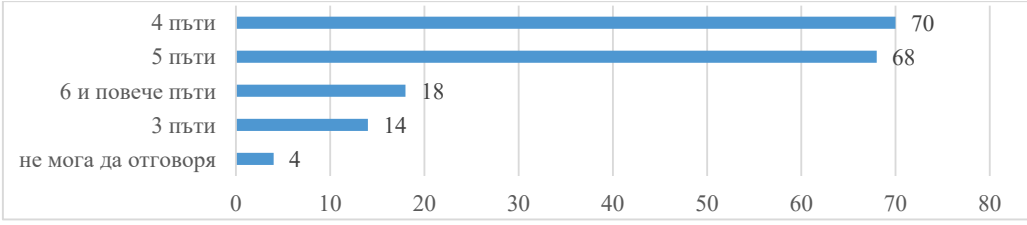

**Фиг. 1.** Разпределение на отговорите на въпроса: *Има ли кариеси Вашето дете?*

Най-честите причини за посещение при стоматолог са: лечение на кариес – 49.4%; лечение на ортодонтски аномалии – 5.9%; лечение на венците – 5.3%; лечение на други стоматологични заболявания – 3.5%. На анкетираните се даде възможност да отбележат повече от един отговор (таблица 4).

**Таблица 4.** Най-честите причини за посещение при стоматолог

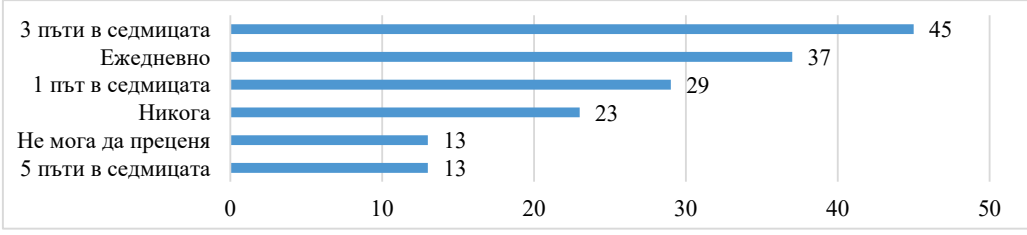
| **Причини за посещение** | **Брой*** | **%** | **% отговорили** |
|---|---|---|---|
| Лечение на кариес | 84 | 44.9% | 49.4% |
| Лечение на венци | 9 | 4.8% | 5.3% |
| Лечение на ортодонтски аномалии | 10 | 5.3% | 5.9% |
| Друго | 6 | 3.2% | 3.5% |
| Не е провеждано стоматологично лечение | 71 | 38.0% | 41.8% |
| Не мога да отговоря | 1877 | 3.7% | 4.1% |

Редица проучвания днес посочват правилното хранене като основна здравна стратегия в превенцията на кариеси (Almasi, 2016; Gatseva, 2007; Kaur, 2015).
Следващите въпроси от анкетата са посветени на честотата на храненето и познанията за вредното въздействие на някои храни върху зъбите. Хранителните приеми при децата на анкетираните родители са от три нагоре. Три пъти дневно се хранят само 8% от тях. Повечето от децата се хранят четири (40.2%) или 5 пъти дневно (39.1%), (фиг. 2). В същото време 10.3% от децата се хранят 6 и повече пъти дневно. Отговорите на всички родители очевидно се отнасят за основните хранения при децата, без да се вземат предвид междинните приеми.



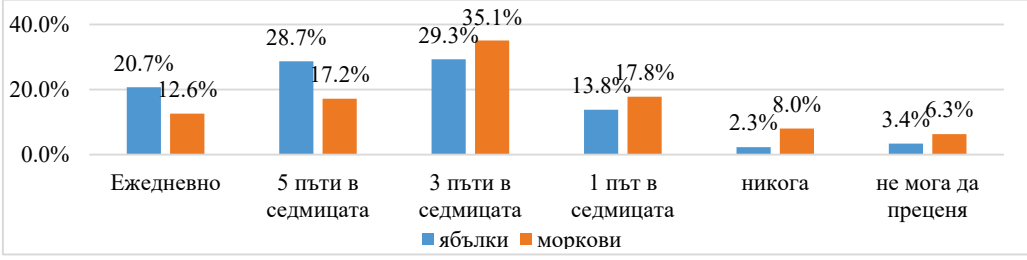

**Фиг. 2.** Разпределение на отговорите на въпроса: *Колко пъти дневно се храни Вашето дете?*

На фигура 3 са показани отговорите на въпроса „Консумира ли вашето дете пълнозърнест хляб и колко често?", от което е видно, че 21.3% от децата ежедневно консумират този продукт, а 25.9% – 3 пъти в седмицата. Тревожен е фактът, че 16.7% приемат този продукт 1 път седмично, 13.2% – никога, а 10.9% от родителите не могат да преценят. Пълнозърнестият хляб, получен от смилането на целите пшенични зърна, съдържа минералните вещества P, Mg, K, както и витамини от групата B, необходими за нормалното развитие на зъбната тъкан и формирането на кариесрезистентност.




**Фиг. 3.** Разпределение на отговорите за консумация на пълнозърнест хляб

Приемът на пресни плодове и зеленчуци, особено на моркови, богати на бета каротин, е от значение за изграждането и растежа на зъбните структури. Както е видно от фигура 4, преобладаващ процент от децата консумират тези продукти 3 пъти седмично, но има и такива, които никога не ги приемат (Димитрова-Харуна, 2003).



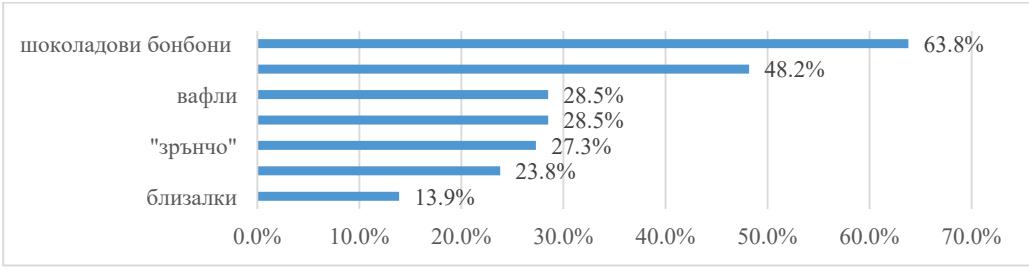

**Фиг. 4.** Разпределение на отговорите на анкетираните за честотата на консумацията на ябълки и моркови от техните деца

На въпрос, свързан с приема на сирене, се установи, че 25.3% от децата го приемат ежедневно; 12.1% – 5 пъти седмично; 37.9% – 3 пъти седмично; 14.9% – 1 път седмично. Тревожен е фактът, че 16.7% от децата не консумират този продукт; 9.2% от родителите не могат да отговорят (таблица 5) Установи се, че недостатъчният прием на млечни продукти, а с тях и на лесно усвоими Са и Р, се отразява негативно на здравния статус в по-късна възраст, включително и на зъбния статус.

**Таблица 5.** Разпределение на отговорите за консумация на сирене

| **Прием** | **Брой** | **%** |
|---|---|---|
| Ежедневно | 44 | 25.3% |
| 5 пъти в седмицата | 21 | 12.1% |
| 3 пъти в седмицата | 66 | 37.9% |
| 1 път в седмицата | 26 | 14.9% |
| Никога | 5 | 2.9% |
| Не мога да преценя | 5 | 2.9% |

Резултатите, свързани с предпочитаните и често консумирани въглехидратни храни, показват, че най-желани са шоколадовите бонбони при 63.8% от децата; 48.2% обичат сладки бисквити; 28.5% – вафли и торти; 27.3% – „зрънчо“, 13.9% – близалки (фиг. 5). Захарните изделия освен кариогенен ефект оказват негативен ефект и върху телесната маса. В научната литература има изследвания, посветени на връзката между затлъстяването и честотата на кариеса при децата (Almasi, 2016; Macek, 2006).




**Фиг. 5.** Разпределение на предпочитанията на децата към храни богати на въглехидрати

На въпроса относно консумацията на подсладени млека, подсладени напитки и сокове, както и безалкохолни напитки, се установи, че 55.2% от децата консумират подсладени напитки и сокове, 31.3% – подсладени млека, 19.8% – безалкохолни напитки. Тези резултати говорят за реален риск от продължително „подкисляване”, което може да се получи в хранопровода и устната кухина, а от там да се създадат условия за разрушаване зъбите на децата (Маркова, 2003).

Отговорността за състоянието на децата, за тяхната хигиена и лечение на оралните заболявания е най-вече на родителите. На таблица 6 са представени най-често прилаганите профилактични мерки.

**Таблица 6.** Най-често прилагани профилактични мерки

| | **Брой** | **%** | **% отговори** |
|---|---|---|---|
| Осигуряване на разнообразие от храни | 99 | 26.5% | 57.9% |
| Поддържане на добра орална хигиена | 117 | 31.3% | 68.4% |
| Редовни стоматологични прегледи | 70 | 18.7% | 40.9% |
| Навременно лекуване на зъб | 78 | 20.9% | 45.6% |
| Друго | 2 | 0.5% | 1.2% |
| Не мога да отговоря | 8 | 2.1% | 4.7% |
| Общо | 374 | 100.0% | 218.7% |

Водещи са добрата орална хигиена (почистване на зъбите 2 пъти дневно с подходящи пасти, използване на конец и флуорни разтвори) – 68.4%, както и осигуряването на храни, богати на калций, млечни и месни продукти, пресни плодове и зеленчуци, пълнозърнести житни храни – 57.9%. В същото време под 50% от анкетираните родители отбелязват редовните профилактични прегледи и навременното лечение на зъбите като профилактични мерки. Обезпокоително е, че има родители, които не могат да посочат нито едно мероприятие за профилактика на кариеса при децата. Вероятно това се дължи на отсъствие на необходимата в тази насока информация.

**Заключение**

Незадоволителна е ролята на педиатрите и личните лекари в профилактиката на заболяванията на зъбите при децата. Първото посещение при лекар по дентална медицина е след навършването на 1 година или по-късно. Малък брой от децата не консумират кариеспротективни храни. Родителите пренебрегват редовните профилактични прегледи и своевременното лекуване на болните зъби на децата.

Резултатите от направеното проучване кореспондират с цитираните литературни данни за висок процент от децата до 6-годишна възраст, които имат кариеси и внасят допълнителна светлина върху възможните причини за това тревожно състояние. Анализът на данните, получени директно от родители, тоест от лица, които създават, провеждат и контролират процеса на хранене на своите деца до 6-годишна възраст, показва недвусмислено, че констатираните нарушения в храненето по отношение на съдържанието, времето и начина на консумация на хранителни продукти представляват рискови фактори и могат да бъдат причина за развитие на зъбен кариес при децата от тази възрастова група.

**Литература**


Георгиева, М., Н. Тонева, П. Бакърджиев, М. Пенева, С. Търгова. Познания на родителите на деца в училищна възраст за орална хигиена, хранителни навици и флуорна профилактика. Проблеми на денталната медицина, 2013, 39, 22-26.

Грозданова Д. Роля на частно практикуващия лекар по дентална медицина за осигуряване на дентална помощ за деца и ученици. Здравен мениджмънт, 2014; 4:25-27.

Дучева Ц. В България титлата детски стоматолог се ниглежира и подценява. Практическа педиатрия, 23, 11, 2016.

Димитрова-Харуна М. Кариес на ранното детство. Епидемиология, рискови фактори. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „доктор". Пловдив, СФ, 2003.

Кондева В., Куклева М., Рималовска С., Ишева А. Епидемичност и честота на зъбния кариес при деца от 7 до 17 години от гр. Пловдив – сравнително проучване, Научни трудове на съюза на учените. Пловдив, 2008, 11:383-386.

Маркова Н. Кариес на ранното детство. Издателство Автоспектър, Пловдив, 2003.

Митова Н., М. Рашкова. Епидемиологично проучване на разпространението на дентинов кариес в детската възраст. Проблеми на денталната медицина, том 43, 2017/1.

Пенева М., М. Рашкова, Л. Дойчинова. Епидемичност на зъбния кариес при деца и юноши у нас при различен диагностичен праг, Проблеми на денталната медицина, София, 2007, 33, 2:37-46.

Almasi A, Rahimiforoushani A, Eshraghian MR et al.Effect of nutritional habits on dental caries in permanent dentition among schoolchildren aged 10-12 years;a zero-infiated generalized poisson regression model approach. Iran J Public Health 2016;45(3)353-361.

Gatseva P., M. Alexandrova, A. Alexandrova. About the association between nutritional habits and dental caries frequency in schoolchild-ren. Scientific works of University of Food Technologies 2007; LTV(2);297-302.

Itota T, S. Nakabo, Y. Torii, T. Narukami, J. Doi M. Yoshiyama. Effect of fluoride-releasing liner on demineralized dentin, Quintessence Int, 2006, 37, 4: 297-303.

Iwami Y, A. Shimizu, M. Narimatsu, M. Nayashi, F. Takeshige, S. Ebisu.Relationship between bacterial infection and evaiuation a laser fluorescence device, DIAGNO dent, Eur J Oral Sci, 2004, 112:419-423.

Ismail A. Prevention of ECC Comin.Dent Oral epidemiol, 1998; 26, Suppl 1; 49-61.

Kaur S, Maykanathan D, Lyn NK.Factors associated with dental caries among selected urban school children in Kuala Lumpur, Malaysia. Arch Orofac Sci 2015; 10(1), 24-33.

Macek MD, Mitola DJ. Exploring the association between overweIght and dental caries among US childen, Pediatr Dent 2006;28 (4):375-80

Matloob MH. Dental caries in Iraqi 12-year-olds and background fluoride exposure. Cmmunity Dent Health. 2015 Sep;32(3):163-9.

WHO, Information note about intake of sugars recommended in the WHO guideline for adults and children. WHO, 2015.

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

# СТЪПКА ПО СТЪПКА ДЕФИНИРАНЕ НА ДВА МЕТОДА ЗА СНЕМАНЕ НА ОТПЕЧАТЪК ЧРЕЗ СОФТУЕР ЗА КАЧЕСТВЕН КОНТРОЛ

**Мариела Цанова-Стаматова, Нешка Манчорова-Велева**

**Катедра „Оперативно зъболечение и ендодонтия“**
**Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив**

# STEP BY STEP DEFINING TWO IMPRESSION TECHNIQUES USING QUALITY CONTROL SOFTWARE

**Mariela Tsanova-Stamatova, Neshka Manchorova- Veleva**

**Department of Operative Dentistry and Endodontics, Faculty of Dental Medicine, Medical University - Plovdiv, Bulgaria**

**Abstarct**

Introduction: Fast computerized progress led to significant changes in all fields, including dental medicine. In the last few years digital impressions has gained immense popularity.
Aim: To characterize qualitatively step by step two impression techniques using specially designed program 3Shape Convince™ Standard.
Material and methods: Tooth 36 is prepared for indirect restoration. From the prepared tooth an impression was taken in two ways: with Trios 3Shape scanner intraorally and after taking a conventional cast using 800D scanner. The two casts were aligned and precise data in 2D and 3D projection was gathered, including vector deviation inquiry, color mapping and statistical analysis.
Results: The successive steps using quality control software are specified: proper positioning of the two models, detailed plane and statistical analysis.
Conclusion: An accurate impression is fundamental to a successful dental treatment. The digital casts are better accepted by the patients, less time-consuming for the dental practitioner and reveal a great potential for obtaining precise biomimetic restorations.
Key words: impression, digital, scanner, 3Shape

**Въведение:** Бързият технологичен прогрес в информационните технологии доведе до дигитализиране във всички области на медицината, включително и в денталната медицина. Днес снемането на отпечатък е възможно да се осъществи по два метода - конвенционален и сдобилият все по-широка популярност дигитален метод чрез интраорална камера (Lowe, 2012; van Noort, 2012). С цел детайлно характеризиране и сравнение на двете техники за снемане на отпечатък вече е разработен и успешно приложен от нас високоспециализиран софтуер за качествен контрол - 3Shape Convince™ Standard.

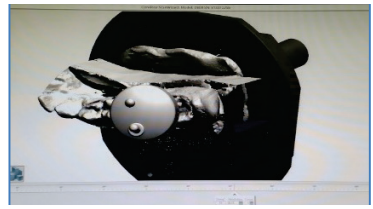
**Цел** на настоящето изследване е да се дефинират стъпка по стъпка две техники за снемане на отпечатък чрез използването на специално създадена за целта програма 3Shape Convince™ Standard.

**Материал и методи**: Дизайнът на изследването включва следните стъпки: препариране на зъб 36 за индиректно циркониево възстановяване. От така подготвения зъб е снет отпечатък по два метода:

- in vivo сканиране на препарирания зъб, съседните зъби, антагонистите и в оклузия чрез интраорална камера Trios 3Shape (Фиг.1). Зоните, които се нуждаят от допълнително заснемане с цел по-подробен анализ, се оцветяват автоматично и апаратът дава възможност за прецизно наслагване на необходимите образи. Така полученото изображение се отличава с изключителна точност;

Фиг.1. Сканиране с интраорална камера

- снемане на конвенционален отпечатък с С-силикон (Swisstec, Coltene). От снетия по традиционен метод отпечатък е отлят гипсов модел. Лабораторният модел е сканиран в лабораторен скенер (D800) (Фиг.2). Чрез специално разработената за целта програма 3Shape Convince™ Standard конвенционалният модел е сканиран от различни ъгли и позиции с цел обстойно дигитализиране на всеки елемент от отпечатъците. Възможно е неограничен брой пъти сканиране и автоматично допълване на модела с образи до получаване на достатъчно детайлен 3D модел. Специализираният софтуер дава възможност и за създаването на собствена сканираща програма, която да зададе на скенера различни ъгли и позиции на сканиране, като по този начин се създава пълно покритие на всяка точка от модела.

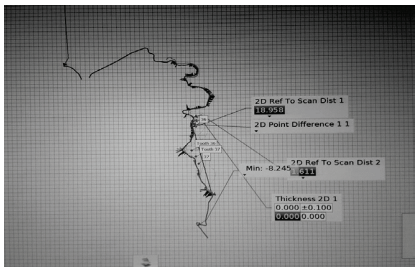


Фиг.2. Сканиране на модел чрез лабораторен скенер

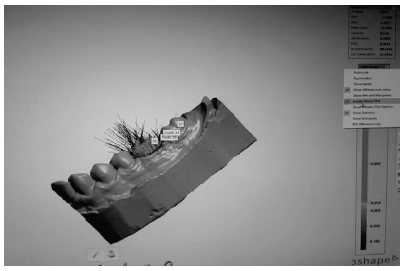
2. Съпоставяне и оптимизиране на дигиталния отпечатък към лабораторно сканирания модел. В настоящето изследване е използван т.нар. автоматичен метод, зададен в софтуера на програмата Convince™ Standard. Всяко съпоставяне на двата модела завършва с оптимизиране от софтуера на програмата с цел възможно най-точен краен резултат.

3. Изследване на съпоставените модели в 2D равнина, като за референтен приехме дигиталния отпечатък (Фиг.3). 2D проекцията е използвана за получаване на данни през напречното сечение на всеки от изследваните зъби. Чрез нея са изведени следните данни: ъгъл между две точки от двата вида отпечатък; 2D радиус при поне три избрани точки; 2D разстояние между дадена точка и най-близката ù срещуположна и Whisker Plot, представляващ 2D цветна карта на девиацията между референтния и сканирания модел.

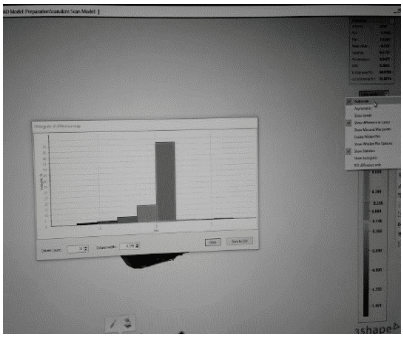
4. Данните в 2D проекция за разстояние между отделни точки са изведени и в 3D проекция между моделите и Whisker Plot (Фиг.4). Чрез 3D равнината е изведена цветна карта за съпоставените модели. Чрез нея цифрово и цветово са характеризирани отклоненията в препарационната граница на съответния зъб на референтния спрямо сканирания модел.




Фиг.3. Данни за моделите в 2D проекция



Фиг.4. Данни за моделите в 3D проекция



Фиг.5. Статистически данни и хистограма за съпоставените модели

5. Извеждане на статистически данни.

За всяко съпоставяне на двата модела са изведени статистически данни със съответната хистограма (Фиг.5). За оценка на нивото на значимост е използван интервал на доверителност $P < 0.05$, показващ, че съгласуваността между показателите не е случайна и статистически софтуер – SPSS v.17.0.

**Резултати и обсъждане**: Този протокол чрез програма Convince™ Standard дава възможност за съпоставяне и оптимизиране на дигиталния отпечатък към лабораторно сканирания модел. Чрез изследване на дигиталния и конвенционалния модел в 2D и 3D проекция, стъпка по стъпка следва извеждане на цветна карта за нивото на съгласуваност между моделите, както и статистически анализ за всяко съпоставяне на двата модела със съответната хистограма.

Дали дигиталните отпечатъци ще изместят конвенционалните? Това зависи от тяхната прецизност в сравнение с конвенциналните методи за снемане на отпечатък (Miyazaki & Hotta, 2011). Съвременните интраорални камери възпроизвеждат 3D модели чрез заснемане на огромен брой 3D образи (Van der Meer et al, 2012). В този смисъл точността на събраната информация се базира на регистрационния алгоритъм на сканиращия софтуер. В това отношение използваният от нас интраорален скенер 3Shape Trios се отличава като един от най-прецизните скенери на пазара на дентална апаратура с точност от 8µm. За разлика от своите предшественици, той не изисква предварително напръскване със спрей, което би могло да доведе до грешки и неточности от порядъка на 10 до 100 µm (Van der Meer et al, 2012). Нашето изследване потвърждава мнението и на други автори, че дигиталните системи за снемане на отпечатък са по-точни от конвенционалните (Amin & Weber, 2017; Abdel-Azim & Zandinejad, 2014; Albdour & Shaheen, 2018; Alikhasi & Siadat, 2018;

Zimmermann & Koller, 2017). Освен това използването на интраорална камера се възприема много добре от пациентите, особено при анамнестични данни за наличие на рефлукс. Дигиталните отпечатъци позволяват съхранение на голяма база данни, спестяват клинично време, улесняват работата на денталните лекари и зъботехниците, което е в съответствие с резултатите получени и от други автори (Joda & Katsoulis, 2016; Joda & Bragger, 2015; Lee & Gallucci, 2013).

Необходимо е да се има в предвид, че дигиталните отпечатъци се влияят от уменията на оператора при заснемане с интраорална камера и алгоритъма на софтуера. Този вид отпечатъци изискват скъпоструваща апаратура и правилно калибриране на интраоралната камера. Необходимо е да се осигури сухо оперативно поле, видими граници и правилно отстояние на камерата при сканиране, както и непрекъснат визуален контрол на заснеманите образи.

**Заключение**: Точният отпечатък е от ключово значение за успешното дентално лечение. Новата генерация дигитални модели спестяват клинично време и предоставят детайлна информация, която в последствие значително улеснява работата, както на денталния лекар, така и на зъботехника. Този вид отпечатъци се отличават с висок потенциал за последващо конструиране на изключително прецизни биомиметични възстановявания.

**Литература:**

1. Abdel-Azim T., Zandinejad A. The influence of digital fabrication options on the accuracy of dental implant-based single units and complete-arch frameworks. Int. J. Oral Maxillofac. Implants. 2014;29:1281–1288.
2. Albdour E.A., Shaheen E. A novel in vivo method to evaluate trueness of digital impressions. BMC Oral Health. 2018;18:117.
3. Alikhasi M., Siadat H. Three-Dimensional Accuracy of Digital Impression versus Conventional Method: Effect of Implant Angulation and Connection Type. Int. J. Dent. 2018;2018:3761750.
4. Amin S., Weber H.P. Digital vs. Conventional full-arch implant impressions: A comparative study. Clin. Oral Implants Res. 2017;28:1360–1367.
5. Joda T., Katsoulis J. Clinical Fitting and Adjustment Time for Implant-Supported Crowns Comparing Digital and Conventional Workflows. Clin. Implant Dent. Relat. Res 2016;18:946–954.
6. Joda T., Bragger U. Digital vs. conventional implant prosthetic workflows: A cost/time analysis. Clin. Oral Implants Res. 2015;26:1430–1435.
7. Lee SJ, Gallucci GO. Digital vs. conventional implant impressions: efficiency outcomes [published online ahead of print February 22 2012]. *Clin Oral Implants Res*. 2013;224(1):111-115.
8. Lowe RA. Digital Master Impressions: A Clinical Reality.URL:http://www.cadentinc.com/pdfs/itero_DC_08_09.pdf. Accessed August 2012.
9. Miyazaki T, Hotta Y. CAD/CAM systems available for the fabrication of crown and bridge restorations. Aust Dent J. 2011;56:97-106.
10. Van der Meer, W.J. et al., Application of intra-oral dental scanners in the digital workflow of implantology. PloS one, 2012;7(8): e43312.
11. van Noort R. The future of dental devices is digital. Dent Mater 2012; 28:3-12.
12. Zimmermann M., Koller C. A Precision of guided scanning procedures for full-arch digital impressions in vivo. J. Orofac. Orthop. 2017;78:466–471.

Адрес за кореспонденция: д-р Мариела Цанова-Стаматова, дм, кат. „Оперативно зъболечение и ендодонтия“, Факултет по дентална медицина, Медицински университет, бул. „Христо Ботев“ 3, 4000, Пловдив, България, e-mail: mariela.pts@abv.bg, тел: +359889813946.

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

# СТЕПЕН НА ИНФОРМИРАНОСТ НА ЛЕКАРИТЕ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА СПОРЕД ТРУДОВ СТАЖ И СПЕЦИАЛНОСТ ОТНОСНО ВЛИЯНИЕТО НА СНЕМАЕМИТЕ ПРОТЕЗНИ КОНСТРУКЦИИ ВЪРХУ ГОВОРНАТА ФУНКЦИЯ (АНКЕТНО ПРОУЧВАНЕ)

**Маджед Хусеин, Атанас Дошев**
**Катедра протетична дентална медицина, Факултет дентална медицина, Медицински университет – Пловдив**

# DEGREE OF AWARENESS OF THE DENTAL PRACTITIONERS ACCORDING TO WORK EXPERIENCE AND SPECIALTY ABOUT THE IMPACT OF REMOVABLE DENTURES ON SPEECH FUNCTION (QUESTIONNAIRE STUDY)

**Majed Hussein, Atanas Doshev**
**Department of Prosthetic Dental Medicine,**
**Faculty of Dental Medicine, Medical University, Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract**

Despite the advancement of medicine and the immense information flow, in science literature there is lack of contemporary studies on the effect, that removable dentures exert on the speech function and adaptation.

**Purpose:** The awareness of the dental practitioners according to work experience and specialty about the impakt of removable dentures on speech function

**Material/Methods:** 369 dental practitioners from 70 settlements (67 of which – towns and 3 – villages in Bulgaria were part of the research. The participation of dental practitioners is random, without prior selection, which validates the representativeness of the sample.

**Results:** With the accumulation of work experience, medical professionals are more informed about the impact of removable prosthetics on speech function.
Specialist dental practitioners are defined as far better informed than their General dental practitioner (GDP) peers ($\chi^2$=11.58; $p < 0.01$); 69.50% of the specialist dental practitioners report excellent awareness of all the explored factors that influence the speech function.
The dental practitioners specializing in Prosthetic dentistry are those who are the most informed ones of the effect of treatment with removable dentures on the speech function. ($\chi^2$=17.64; $p < 0.01$)

**Conclusion:** Postgraduate specializations increase the level of awareness - dentists with a specialty are more informed, and those with a specialty in prosthetic dentistry are defined as well informed.

**Keywords:** complete dentures, speech function

## ВЪВЕДЕНИЕ

Въпреки напредъка на медицината и безграничния поток от информация, в научната литература все още липсват съвременни изследвания за влиянието на снемаемите протези върху говорната функция и адаптацията на пациентите.( Hussein, 2019) Факторите, влияещи върху фонетичната адаптация на пациентите все още не са напълно документирани, което обуславя липсата на разработени практически препоръки за подобряване на резултатите при лечението със снемаеми цели протези.( Slavchev, 2018, Chuchulska, 2018) Не е проучена и информираността на лекарите по дентална медицина относно влиянието на тези фактори в зависимост от техния трудов стаж (Hristov, 2017, Mijiritsky, 2020, Viswanathan, 2018) и специалността им.(Zlatarić, 2001) Това ни провокира да проведем анкетно проучване сред колеги от над 70 населени места в България.

## ЦЕЛ

Провеждане на анкетно проучване във връзка със степента на информираност на лекарите по дентална медицина според трудов стаж и специалност относно влиянието на снемаемите протезни конструкции върху говорната функция.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

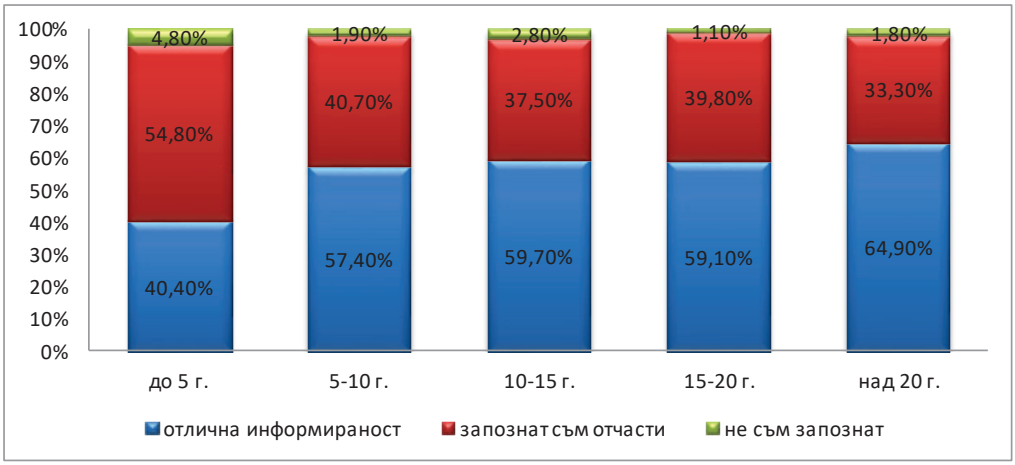
Анкетното проучване е проведено в продължение на 5 месеца – от началото на месец януари 2018 г. до края на месец май 2018 г. Броят на включените лекари по дентална медицина (ЛДМ) е 369. В проучването участват лекари по дентална медицина от 70 населени места, от които 67 града и 3 села. Броят на включените лекари по дентална медицина (ЛДМ) е 369, което отговаря на 4.4 % от всички лекари по дентална медицина в България според данни на Националния Статистически институт (НСИ) за 2017 г.

Участието на ЛДМ в проучването е на случаен принцип, без предварителен избор, което обуславя репрезентативността на извадката.

Източник на информация са разработени за целта анкетни карти за информираността на анкетираните лица.

## РЕЗУЛТАТ И ОБСЪЖДАНЕ

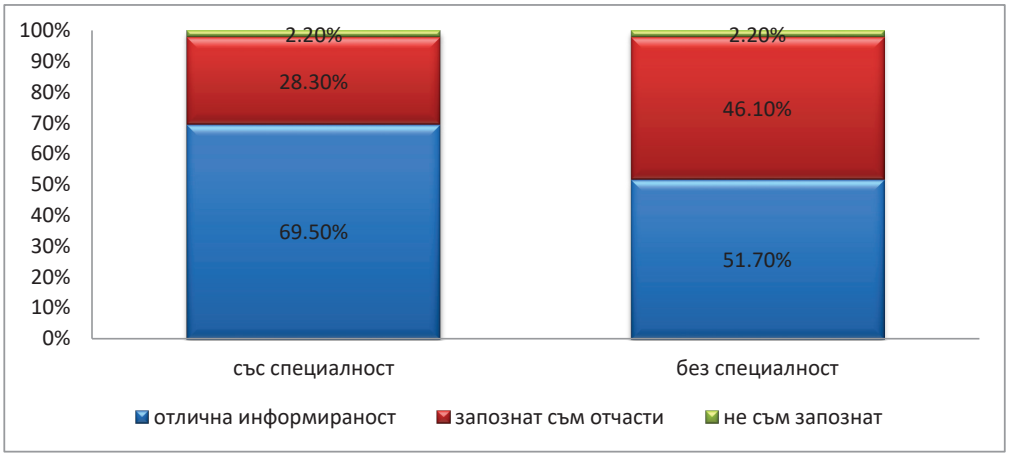
С натрупването на трудов стаж ЛДМ са повече информирани за влиянието на снемаемото протезиране върху говорната функция. Резултатите от нашето изследване показват, че стажът има връзка с информираността, което се дължи на други фактори, които са по-скоро индивидуални и са свързани с желанието на медицинските специалисти за допълнителна информация, която в повечето случаи се свързва с нивото на квалификацията им (фиг. 1).




**Фиг. 1 Сравнителен анализ на ЛДМ според трудовия стаж и оценката за информираността им относно влиянието на снемаемите протезни конструкции върху говорната функция**

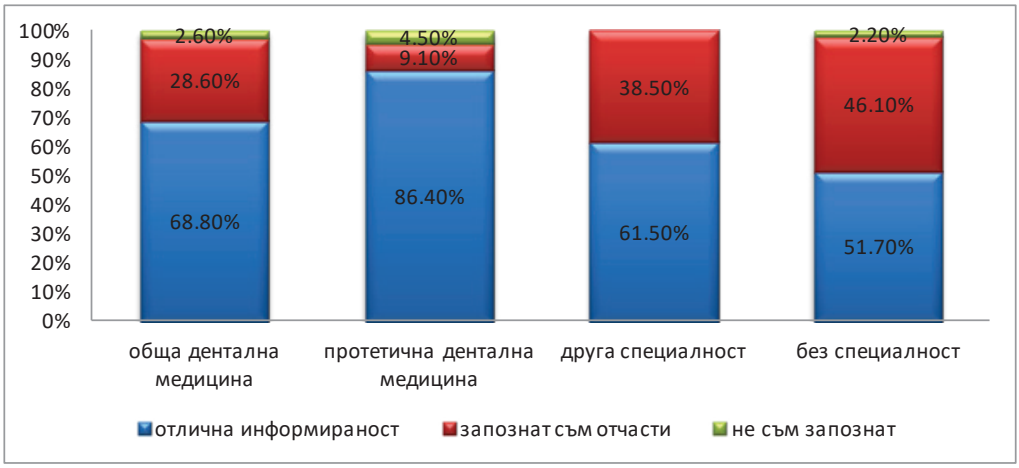
Разликата в информираността при денталните лекари със стаж над 10 г. може да се дължи и на вече избраната област, в която те развиват своя потенциал и тя да не включва работа със снемаеми протезни конструкции.

Медицинските специалисти, които имат придобита специалност се определят като много по-информирани в сравнение с техните колеги без специалност ($\chi^2$=11,58; p < 0,01), като 69,50% от ЛДМ със специалност посочват, че са отлично информирани за всичките фактори, които повлияват говорната функция (фиг. 2).




**Фиг. 2 Сравнителен анализ на ЛДМ според наличето на специалност и оценката за информираността им относно влиянието на снемаемите протезни конструкции върху говорната функция**

В основната си част този резултат се дължи и на факта, че в групата на ЛДМ със специалност има и специалисти по протетична дентална медицина, чиято основна дейност е свързана с протезирането. Лекарите по протетична дентална медицина са най-информирани относно влиянието на снемаемото протезиране върху говорната функция ($\chi^2$=17,64; p < 0,01) (фиг. 3).




**Фиг. 3 Сравнителен анализ на ЛДМ според вида на специалността и оценката за информираността им относно влиянието на снемаемите протезни конструкции върху говорната функция**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

След навършването на определена възраст и натрупването на достатъчно стаж специалистите вероятно считат, че няма какво повече да научат и спират своето развитие до нивото, което са достигнали. За това може да допринасят и проблемите със специализацията и повишаването на следдипломната квалификация. Обезпокояващ факт е, че повече от половината лекари по дентална медицина са без специалност (62,10 %) и само 6,0 % имат придобита специалност в областта на протезирането.

При лекарите по дентална медицина не установихме наличието на съществени разлики според пола, възрастта, трудовия стаж и наличието на специалност в големите и малки градове.

Следдипломните специализации повишават степента на информираност – ЛДМ със специалност са по информирани, а тези със специалност протетична дентална медицина се определят като отлично информирани.

**Книгопис**

1. Eitan Mijiritsky , Yael Lerman, Ori Mijiritsky et al. Development and Validation of a Questionnaire Evaluating the Impact of Prosthetic Dental Treatments on Patients' Oral Health Quality of Life: A Prospective Pilot Study. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 5037; doi:10.3390/ijerph17145037

2. Monnica Viswanathan, K. Balu, V. Devaki, P. Arun Kumar. Evaluation of Knowledge Level of Dental Practitioners Regarding Treatment with Provisional Acrylic Removable Partial Dentures among Patients in Erode District: A Cross-Sectional Survey. Journal of Indian Academy of Dental Specialist Researchers ¦ Volume 5 ¦ Issue 1 ¦ January-June 2018.
3. Zlatarić DK, Celebić A. Treatment outcomes with removable partial dentures: A comparison between patient and prosthodontist assessments. Int J Prosthodont 2001;14:423-6.
4. Majed Hussein,. Effect of Prosthodontic Treatment with Removable Complete Dentures on Speech Function in Bulgarian and Arabic Patients DISSERTATION ABSTRACT, Plovdiv, 2019.
5. Slavchev D, Doshev At, Bozhkova T, Shopova-Karatzanova D. Flexible dentures compliant with phonetic neutral zone. [Abstract] 18th Scientific Congress of BDA, 7 - 9 June 2018. Burgas, Bulgaria.
6. Bozhana Chuchulska, Stoyan Yankov, Ilian Hristov, Diyan Slavchev, Lyubomir Grozev. A survey regarding the awareness of thermoplastic resins among bulgarian dentists and dental technicians. Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers). 2018 Jan-Mar;24(1).
7. Ilian Hristov, Diyan Slavchev, Dobromira Shopova, Lyubomir Grozev, Bozhana Chuchulska. Application of soft relining materials by dentists – A pilot study. Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers). 2017 Oct-Dec;23(4).

Д-р Маджед Хусеин
E-mail: magicdental@abv.bg
GSM: 0888 835534

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

# ОБЕМНИ ПРОМЕНИ ПРИ ХРОНИЧНИ АПИКАЛНИ ПЕРИОДОНТИТИ СЛЕД ЕНДОДОНТСКО ЛЕЧЕНИЕ

**Теодора Къртева*, Екатерина Къртева*, Донка Кескинова***, Петя Каназирска**, Георги Йорданов**, Нешка Манчорова***

*** Катедра „Оперативно зъболечение и ендодонтия“, Факултет по дентална медицина, Медицински Университет - Пловдив**

****Катедра по образна диагностика, дентална алергология и физиотерапия, Факултет по дентална медицина, Медицински Университет - Пловдив**

*****Катедра „Приложна и институционална социология", Пловдивски университет "Паисий Хилендарски"**

# VOLUMETRIC CHANGES OF CHRONIC PERIAPICAL LESIONS FOLLOWING ENDODONTIC TREATMENT

**Teodora Karteva*., Ekaterina Karteva*, Donka Keskinova***, Petya Kanazirska**, Georgi Jordanov**, Neshka Manchorova***

*** Operative Dentistry and Endodontics, Medical University - Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria**

**** Department of Imaging Diagnostics, Dental Allergology and Physiotherapy, Faculty of Dental Medicine, Medical University - Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria**

***** Department of Applied and Institutional Sociology, University of Plovdiv Paisii Hilendarski, Plovdiv, Bulgaria**

## Abstract

Cone Beam Computed Tomography (CBCT) has been successfully implemented in the field of Endodontics as it has enhanced the diagnosis of periapical radiolucencies. The purpose of this study was to examine the preoperative volume of periapical lesions measured from CBCT images and its changes following non-surgical endodontic treatment.

The sample group comprised of teeth diagnosed with periapical radiolucencies of endodontic origin (n=31). The initial assessment of the lesions' volume was performed with limited-volume CBCT. All teeth underwent non-surgical endodontic treatment and were reassessed 10 months later following the same diagnostic protocol. The pre- and post-treatment volumes were compared.

Seventeen of the cases were healed, twelve of the cases were assessed as healing, in one of the cases the treatment was unsuccessful and one patient did not attend follow-up appointments. No correlation between lesion volume and the rate of the healing process was established.

Within the limitations of this study, CBCT is a useful method for the assessment of periapical lesions volume. Further research is required to assess the influence of the preoperative volume of the periapical lesion on the healing process.

This work was supported by the Bulgarian Ministry of Education and Science under the National Research Programme "Young scientists and postdoctoral students" approved by DCM # 577 / 17.08.2018.

**Keywords: Asymptomatic apical periodontitis, CBCT, Endodontics**

**Introduction**

CBCT is a contemporary imaging modality with a wide range of applications in dentistry. In recent years, it has been successfully implemented in the field of Endodontics as it has enhanced the diagnosis of periapical radiolucencies and their surgical treatment planning.

The imagining modality of choice in the routine endodontic clinical practice remains the conventional or digital periapical radiography (Estrela et al. 2008; Özen et al. 2009; Patel et al. 2009). Nevertheless, the technique has a number of limitations stemming from the fact that the information is rendered in only two dimensions (Bender 1997). CBCT offers a promising alternative to the conventional techniques, even though its use in the clinical practice remains limited due to the higher radiation dose (Li 2013). The three dimensional reconstruction provides precise and clinically relevant information (Low et al. 2008). CBCT images also allow investigators to calculate the volume of a region of interest. The volume determination of periapical radiolucencies of endodontic origin has not been sufficiently addressed. This information can enhance treatment planning as well as provide a basis for the assessment of postoperative healing. Therefore, the purpose of this study was to examine the preoperative volume of periapical lesions measured from CBCT images and its changes following non-surgical endodontic treatment.

**Materials and Methods**

Patients referred to the Department of Operative Dentistry and Endodontics at the Medical University – Plovdiv were screened for periapical lesions of endodontic origin. Thirty-one of them were enrolled in the study. Indications for a preoperative CBCT were present in all cases. The initial assessment of the apical lesions' volume was performed with limited-volume CBCT in accordance with the ALARA principles and the AAE and AAOMR Joint Position Statement on the use of CBCT in Endodontics (Fayad et al. 2015). The Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)–based image data sets of each patient were imported into the dedicated Planmeca Romexis Viewer (Planmeca Oy, Helsinki, Finland). Lesion volume was calculated following an automatic segmentation protocol. The results were compared with the diameters of the lesions. Non-surgical endodontic treatment was performed on all of the diseased teeth. Patients were reassessed in 10 months, with one patient drop-out. Limited-volume CBCT was performed again on the teeth and lesion volume was calculated following the same protocol. The pre- and post-treatment volumes were compared.

**Results**

A total of 61 lesions were assessed in the study. Lesions were completely healed in 57% of the cases, while in 40% of the cases only decrease in their volume was observed. One case (3%) demonstrated lack of change in lesion volume. The distribution of the pre- and post-treatment volumes and diameters of the lesions are presented on Table 1.

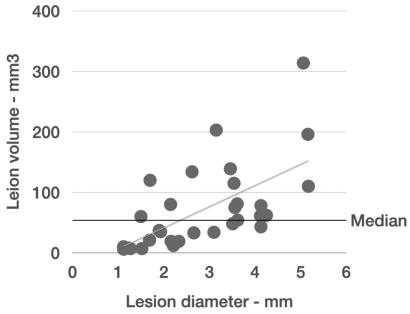
**Table 1: Pre- and post-treatment volume and diameter distribution**

| Group | N | Mean | 95% CI | Min | Max |
|---|---|---|---|---|---|
| **Pre-treatment** | | | | | |
| Diameter | 31 | 2.86 | 2.78, 2.94 | 1.12 | 5.17 |
| Volume | 31 | 71.64 | 67.2, 76 | 6 | 314 |
| **Post-treatment** | | | | | |
| Diameter | 30 | 1.33 | 1.08, 1.58 | 0.5 | 3.12 |
| Volume | 30 | 19.8 | 17.5, 22.1 | 0 | 137 |

CI: Confidence Interval
Diameter (mm)
Volume ($mm^3$)

Pearson correlation analysis revealed a positive correlation between diameter and volume before treatment (Pearson coefficient 0.625, p=0.00) and after treatment (Pearson coefficient 0.914, p=0.00) as presented on Figure 1 and 2. The post-treatment volume of the lesions was significantly lower than the pre-treatment volume (p<0.01).

**Figure 1 Correlation between image diameter and volume before treatment**



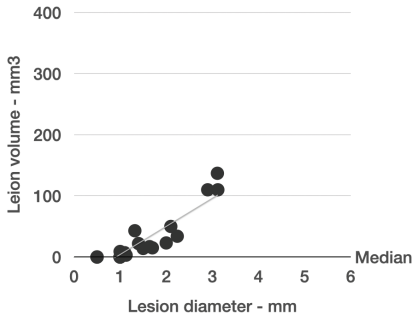




**Figure 2 Correlation between image diameter and volume after treatment**

**Discussion**

Endodontically compromised teeth are retained successfully through root canal treatment as it is the effective way to reduce the symptoms and treat periapical disease. However, treatment success can only be successfully evaluated with radiographic examination, which is an essential part of every endodontic procedure. The assessment of lesion size progression and may indicate long-term success or failure (Cotton et al. 2007; Huumonen and Ørstavik 2013).

The main finding of this study was that changes in lesion volume following non-surgical endodontic treatment can be monitored with limited-volume CBCT. The three-dimensional images allowed us to visualize the complete healing of the lesions and the restoration of the apical periodontal ligament in 57% of the cases. A decrease in lesion volume was observed in all other but one cases. Nevertheless, given the high sensitivity of the method and the short follow-up period, we propose that this is an indication of a successful endodontic procedure. We suggest that complete healing of the lesions will occur in the future and attribute the observed discrepancy of the results to the varying lesion size and rate of bone remodeling between individuals. CBCT allows investigators to plot volumetric changes through time and this can be utilized in future endodontic follow-up protocols.

Assessment of the diameter of periapical radiolucencies on CBCT has been widely used in endodontics. Another finding from our study was a positive correlation between lesion diameter and volume. Studies have shown that the volume of the preoperative periapical lesions is important and has a significant effect on the outcome of endodontic microsurgery (Kim et al. 2016). We therefore propose the assessment of lesion volume as an alternative and accurate method in the pre- and post-treatment evaluation of periapical radiolucencies. The automatic threshold volume generation method we use is a fast, easy and accurate. It enabled us to monitor the disappearance of the lesions or decrease in their volume. In one of the cases, the method revealed a persistent endodontic lesion and allowed us to quickly and efficiently refer the patient for surgical endodontic procedure, despite the short follow-up period.

**Conclusions**

Within the limitations of this study, CBCT is a useful method for the assessment of periapical lesions volume. We conclude that the outcome of non-surgical endodontic treatment can be monitored with limited-volume CBCT. This can be the basis of informed clinical decision-making for patient monitoring or planning an alternative intervention in the field of Endodontics.

This work was supported by the Bulgarian Ministry of Education and Science under the National Research Programme "Young scientists and postdoctoral students" approved by DCM # 577 / 17.08.2018.

**References**:

Ahlowalia, M. S. et al. 2013. "Accuracy of CBCT for Volumetric Measurement of Simulated Periapical Lesions." International Journal of Science and Research (IJSR) 5(6): 1697–1702.

Bender, I. B. 1997. "Factors Influencing the Radiographic Appearance of Bony Lesions." Journal of Endodontics 8(4): 161–70.

Cotton, Taylor P. et al. 2007. "Endodontic Applications of Cone-Beam Volumetric Tomography." Journal of Endodontics 33(9): 1121–32.

Estrela, Carlos et al. 2008. "Accuracy of Cone Beam Computed Tomography and Panoramic and Periapical Radiography for Detection of Apical Periodontitis." Journal of Endodontics 34(3): 273–79.

Fayad, Mohamed I. et al. 2015. "AAE and AAOMR Joint Position Statement Use of Cone Beam Computed Tomography in Endodontics 2015 Update." Journal of Endodontics 41(9): 1393–96.

Huumonen, Sisko, and Dag Ørstavik. 2013. "Radiographic Follow-up of Periapical Status after Endodontic Treatment of Teeth with and without Apical Periodontitis." Clinical Oral Investigations 17(9): 2099–2104.

Kim, Dohyun et al. 2016. "Influence of Size and Volume of Periapical Lesions on the Outcome of Endodontic Microsurgery: 3-Dimensional Analysis Using Cone-Beam Computed Tomography." Journal of Endodontics 42(8): 1196–1201.

Li, Gang. 2013. "Patient Radiation Dose and Protection from Cone-Beam Computed Tomography." Imaging Science in Dentistry 43(2): 63.

Liang, Y. H. et al. 2014. "Detection and Measurement of Artificial Periapical Lesions by Cone-Beam Computed Tomography." International Endodontic Journal 47(4): 332–38.

Low, K. M T, Karl Dula, Walter Bürgin, and Thomas von Arx. 2008. "Comparison of Periapical Radiography and Limited Cone-Beam Tomography in Posterior Maxillary Teeth Referred for Apical Surgery." Journal of Endodontics 34(5): 557–62.

Özen, Tuncer et al. 2009. "Interpretation of Chemically Created Periapical Lesions Using 2 Different Dental Cone-Beam Computerized Tomography Units, an Intraoral Digital Sensor, and Conventional Film." Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 107(3): 426–32.

Patel, S., A. Dawood, E. Whaites, and T. Pitt Ford. 2009. "New Dimensions in Endodontic Imaging: Part 1. Conventional and Alternative Radiographic Systems." International Endodontic Journal 42(6): 447–62.

Pinsky, H. M. et al. 2006. "Accuracy of Three-Dimensional Measurements Using Cone-Beam CT." Dentomaxillofacial Radiology 35(6): 410–16.

Wang, Y. et al. 2013. "Accuracy of Volumetric Measurement of Simulated Root Resorption Lacunas Based on Cone Beam Computed Tomography." Orthodontics and Craniofacial Research 16(3): 169–76.

**Address for correspondence**

Teodora Georgieva Karteva,
PhD Department of Operative Dentistry and Endodontics,
Faculty of Dental Medicine, Medical University - Plovdiv 15A
Vassil Aprilov Boulevard, Plovdiv, 4002 Bulgaria
Email: teodora.karteva@mu-plovdiv.bg

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

# КОНФОКАЛНА ЛАЗЕРНА СКАНИРАЩА МИКРОСКОПИЯ ЗА ВИЗУАЛИЗИРАНЕ НА АДХЕЗИВНИЯ ХИБРИДЕН СЛОЙ – ПИЛОТНО ИЗСЛЕДВАНЕ

**Николай Симеонов, Весела Стефанова**
**Катедра Оперативно зъболечение и ендодонтия**
**Факултет по дентална медицина**
**Медицински Университет – Пловдив**

# CONFOCAL LASER SCANNING MICROSCOPY FOR VISUALIZING THE ADHESIVE HYBRID LAYER – PILOT STUDY

**Nikolay Simeonov, Vesela Stefanova**
**Department of Operative Dentistry and Endodontics**
**Faculty of Dental Medicine**
**Medical University – Plovdiv**

**Abstract:**
**The aim of this pilot study is to give us information about the methodology for sample preparation, when using Confocal Laser Scanning Microscopy (CLSM). The unanswered questions are: do dyes lose their fluorescence properties with time before and after mixing them with the adhesive system; is it splitting a proper way for separation of samples; is classic tooth preparation convenient when using CLSM; is it possible to see the adhesive system in the dentinal tubules using magnification x10 and digital magnification. For this pilot study we used 1 human freshly extracted tooth. Cavities were prepared using burs or Er:YAG laser. Fluorescence dyes were added to the adhesive systems used and the samples were studied with CLSM. It was found that the fluorescent dyes maintain their fluorescence properties even 6 months after mixing them with the adhesive system. When splitting the samples, there were fracture line-like artefacts. The classic tooth preparation greatly limits the observed area when using CLSM. Using x10 magnification was not enough to study the adhesive system in the dentinal tubules even with digital magnification. The methodology for sample preparation has to be optimized when using CLSM, which will give us more details in future studies about the micromorphology of the interface between the dentin and the adhesive system.**
**Keywords: confocal laser scanning microscope, dental adhesive system, dental laser, fluorescence dye**

ВЪВЕДЕНИЕ**:** Повечето техники за наблюдение на образци под микроскоп изискват специфична пробоподготовка и позволяват наблюдение само на повърхностни слоеве. За получаване на образ с конфокален лазерен сканиращ микроскоп (КЛСМ) е необходимо маркиране тази част от образците, която желаем да наблюдаваме, с флуоресциращи багрила. КЛСМ позволява наблюдение в дълбочина на повърхността без

нужда от трудоемка подготовка на образците. Това го прави много добър избор за наблюдение на хибридния слой при адхезивните системи.

КЛСМ може да работи с флуоресценция на различни дължини на вълните и позволява сканирането да се фокусира върху много малки полета, които да бъдат разгледани и в дълбочина (Elliott, 2020). За да получим образ и да има флуоресценция, трябва да имаме структури предварително маркирани с флуоресцентни маркери/багрила (D'Alpino, 2006). Багрилата от своя страна са различни и флуоресцират на определена дължина на вълната и при използването на такива с различна дължина на вълната при флуоресциране и поликанален КЛСМ, можем да наблюдаваме няколко структури едновременно, както и интеракцията между тях, ако има такава. Образ в следствие флуоресценция ще се получи само от специфично маркираните от нас структури (Bayguinov, 2018). Има възможност и за заснемане на множество последователни срезове, определени от оператора и последващо изграждане на триизмерен образ. Софтуерът, заложен от производителя на КЛСМ, позволява подробна обработка на образите. Чрез този тип наблюдение на образците, те запазват целостта си и позволяват последващи наблюдения на същото или други полета (Leung, 2011). При използването на две багрила, те трябва да бъдат с различен пик на емисия, за да могат да бъдат засечени индивидуално от всеки един канал на микроскопа. При наблюдение със КЛСМ само те ще бъдат видими – както поотделно, така и насложени образите им един върху друг. Благодарение на софтуера, микроскопът прави по няколко снимки за всеки срез и сам обобщава краен образ, в който страничните шумове са намалени (Khandpur, 2020).

Изследвана е степента на проникване на адхезивна система, маркирана с тетраметилродамин изотиоцианат, при проксимални некавитирани кариозни лезии. Образците са сепарирани през средата на лезията и са наблюдавани под КЛСМ (x10) (Todorova, 2019).

В научната литература има малък брой изследвания извършени върху зъби и адхезивни системи чрез използване на КЛСМ. През 2010 година е публикувана статия за оценка на микроморфологията на взаимодействието на различни адхезивни системи в дентин, третиран с Er:YAG лазер. Наблюденията са извършени с КЛСМ. Използвани са двустъпкова адхезивна системи с отделно киселинно ецване, едно- и двустъпкови самоецващи адхезивни системи. За визуализиране на адхезивните материали Родамин Б е добавен към едностъпковата адхезивна система, двустъпковата с отделно ецване и към адхезива на двустъпковата самоецваща система. Флуоресцеин е добавен към праймера на двустъпковата самоецваща система. Използвани са 36 прясно екстрахирани молара. Срязани са през средата на коронката в хоризонтална посока и откритата дентинова повърхност е полирана. Тази повърхност при 27 образеца е третирана с Er:YAG лазер, а останалите 9 зъба не са третирани и са избрани за контрола. След обработка на образците върху всеки един е нанесена адхезивна система по инструкции на производителя. След 24 часа и съхранение в растително олио, образците са срязани вертикално на блокчета с дебелина 1 mm. След още 24 часа в растително олио, образците са наблюдавани с КЛСМ (x40, с маслена имерсия) (De Oliveira, 2010).

Langer A. и Ilie N. наблюдават проникването на различните видове адхезивни системи в дентин с КЛСМ. Те използват човешки зъби, които са срязани и полирани до получаване на гладка дентинова повърхност и след това върху тях е нанесен адхезив спрямо инструкциите на производителя. Адхезивните системи са разделени спрямо начина на апликация – тристъпкови, двустъпкови с отделно ецване, двустъпкови самоецващи, едностъпкови. Към тях са добавени флуоресцентни багрила в концентрация 0,1% – Родамин Б изотиоцианат към адхезива и Хлорид на нилско синьо към праймера в случаите, когато е отделно от адхезива. Образците са наблюдавани с КЛСМ (x63, с водна имерсия)(Langer, 2013).

При две от цитираните изследвания образците са подготвени под формата на дентинови блокчета и са наблюдавани с имерсия и увеличение x40 и x63, а при третото са сепарирани през средата на лезията и са наблюдавани при увеличение x10 без имерсия.

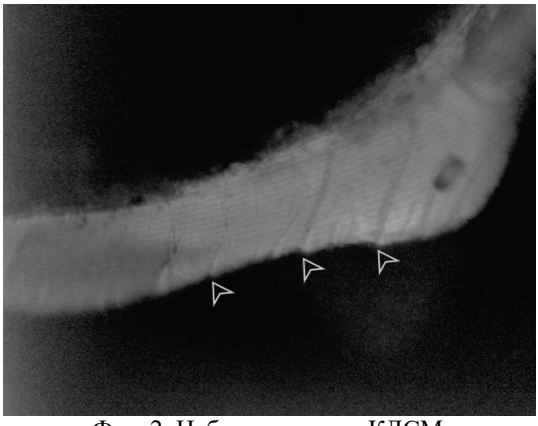
ЦЕЛ на пилотното изследване е да се уточни информацията за стъпките в методологията при подготовка на образци, наблюдавани с конфокален лазерен сканиращ микроскоп (КЛСМ), които не срещнахме в литературата. Фокусът е насочен към следните въпроси: багрилата губят ли флуоресцентните си качества след дълъг престой преди и след смесване с адхезивна система; подходящо ли е сепарирането на образците чрез сцепване; препарирането на ТЗТ чрез стандартна кавитетна препарация подходящо ли е за наблюдение с КЛСМ; достатъчно ли е увеличение x10 и дигитално увеличение за наблюдение на проникналия в дентиновите каналчета дентален адхезив.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: Предварително бе подбран 1 прясно екстрахиран човешки зъб, съхраняван в 0.5% разтвор на тимол при температура 2-6 C°. Оклузално и в областта на шийката от вестибуларната и лингвалната страна беше изработен по един класически кавитет. Оклузалния кавитет препарирахме с ротационни инструменти и после третирахме с Er:YAG лазер (100 mJ, 20 Hz), лингвалния препарирахме само с Er:YAG като накрая третирахме при настройки 30 mJ, 20 Hz, а вестибуларния препарирахме с класически ротационни инструменти и Er:YAG лазер с препоръчаните настройки за съответните тъкани.

Кавитетите бяха медикирани с памучен тупфер и 3% кислородна вода и 70° спирт. Върху стените на оклузалния и вестибуларния кавитет на зъб 1 нанесохме Clearfil SE Bond по инструкциите на производителя, като предварително маркирахме праймера с тетраметилродамин изотиоцианат, а бонда с флуоресцеин. Върху стените на вестибуларния кавитет нанесохме Clearfil Universal Bond, предварително маркиран с флуоресцеин. По кореновата повърхност нанесохме Adper Single Bond 2, маркирана с тетраметилродамин изотиоцианат преди повече от 6 месеца.

Сепарирахме зъба чрез сцепване (Фиг. 1) успоредно на оста на зъба през трите кавитета, а зъб 2 сепарирахме с диамантен борер отново успоредно на оста на зъба през кавитетите. Така приготвените образци съхранявахме в 0.5% тимол при температура 2-6 C°. За наблюдение използвахме триканален КЛСМ, настроен на един канал при наблюдение на образците с едностъпкова система и настроен на два канала за получаване на два независими образа при наблюдение на образците, при които използвахме двустъпкова адхезивна система.

Фиг. 1. Образец след сцепване



Фиг. 2. Наблюдение под КЛСМ

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ: Наблюдавахме добър и наситен образ при всички образци и това доказва, че флуоресцентните багрила запазват флуоресциращите си качества дори след дълъг престой, както преди, така и след смесване с адхезивната система. Не

открихме други данни, с които да бъдат сравнени получените от нашето пилотно изследване.

Установи се наличие на артефакти, които са посочени със стрелки на Фиг. 2, наподобяващи фрактурни линии, които вероятно са получени при сцепването на образеца. За бъдещи проучвания бихме използвали режещи инструменти при сепариране на образците, за да се избегне получаването на артефакти.

Поради използването на класическа препарация, дори след сепариране на кавитетите през средата, голяма част от площта на кавитета остана скрита. Поради неравната повърхност, се наложи многократно разместване на образеца, за да се наблюдават отделни полета, това от своя страна води до разфокусиране на полето всеки път и загуба на много време. Препарирането на класически кавитет силно ограничава работата с КЛСМ. Ако желаната за наблюдение от нас повърхност се изработи плоска, в една равнина и с минимално неравности, това ще ни спести много технологично време и ще ни даде достъп до по-голямо ефективно работно поле за наблюдение. Не успяхме да наблюдаваме проникване на адхезивния слой в дентиновите каналчета при увеличение на микроскопа x10 дори и с помощта на дигиталното увеличение. За наблюдение на дентиновите каналчета е необходимо по-голямо увечелиение x40 или x63, но те от своя страна изискват използването на имерсия и позициониране много близо до образеца. В нашето пилотно изследване потвърждаваме методологията приложена от описаните по-горе автори за обработката на образци под формата на дентинови блокчета с гладки повърхности с цел получаване на възможно най-много информация и намаляване на възможните фактори, които биха довели до артефакти (Langer, 2013; De Oliveira, 2010).

ИЗВОД: Необходимо е адаптиране на методологията при подготовка на образците за оптимизиране на получения образ и наблюдение с КЛСМ, което да позволи детайлно проучване на морфологията в бъдещи научни изследвания.

**Библиография:**


1. Bayguinov P, Oakley D, Shih Ch, Geanon D, Joens M,Fitzpatrick J. Modern Laser Scanning Confocal Microscopy. Curr Protoc Cytom 2018;85(1):e39
2. D'Alpino P, Pereira J, Svizero N, Rueggeberg F, Pashley D. Use of fluorescent compounds in assessing bonded resin-based restorations: A literature review. J Dent 2006;34:623-634
3. De Oliveira M, Arrais C, Aranha A, Eduardo C, Miyake K, Rueggeberg F. Micromorphology of Resin–Dentin Interfaces Using One-Bottle Etch&Rinse and Self-Etching Adhesive Systems on Laser-Treated Dentin Surfaces: A Confocal Laser Scanning Microscope Analysis. Lasers Surg Med 2010;42:662–670
4. Elliott, A. Confocal microscopy: Principles and modern practices. Curr Protoc Cytom 2020;92:e68
5. Khandpur R. Microscope, Confocal, Compendium of Biomedical Instrumentation, Volume 2, First Edition. John Wiley & Sons Ltd. 2020, 1281-85
6. Langer A, Ilie N. Dentin infiltration ability of different classes of adhesive systems. Clin Oral Invest 2013;17:205–216
7. Leung O, Chou K. Review of Super- Resolution Fluorescence Microscopy for Biology, Applied Spectroscopy 2011;65(9), 967–980
8. Todorova V, Filipov I, Uzunova Y, Penetration of an Infiltrant and an Adhesive into Natural Proximal Noncavitated Caries Lesions – a Comparative In Vitro Study, SYLWAN 2019;163(9):487-505



**Contacts:**
Dr. Nikolay Simeonov
n.m.simeonov@gmail.com

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

# ПРОУЧВАНЕ НА ОТНОШЕНИЕТО НА ЛЕКАРИТЕ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА ОТ ПЛОВДИВСКА ОБЛАСТ КЪМ ИЗПОЛЗВАНЕТО НА БИОКЕРАМИЧНИ ЕНДОДОНТСКИ СИЙЛЪРИ

**Костадин Жеков, Весела Стефанова**
**Катедра Оперативно зъболечение и ендодонтия, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив**

# INVESTIGATION OF THE ATTITUDE OF DENTISTS IN PLOVDIV REGION TOWARDS THE USAGE OF BIOCERAMIC ENDODONTIC SEALERS

**Kostadin Zhekov, Vesela Stefanova**
**Department of Operative Dentistry and Endodontics, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv**

**Abstract**

**Introduction**

**Bioceramic endodontic sealers are presented in 2009 by the Canadian company Innovative BioCeramix, Inc. One of the investigations prior to the release was performed in Bulgaria.**

**The AIM of the present research is to study the attitude of dental medicine practitioners in Plovdiv region towards the usage of bioceramic endodontic sealers in their clinical practice.**

**Materials and methods**

**Anonymous questionnaires (n=200) were administered, 164 correctly filled were collected and statistically analyzed by licensed software Numbers 6.2 (Apple Inc.)**

**Results and discussion**

**The data shows high rate of endodontic treatments (ET) in Plovdiv region (94%). Although most of the clinicians (70%) prefer obturation techniques, which are present in the indications for bioceramic endodontic sealers, the usage of the latter is generally low (16%). This is attributed mainly to the high price (40%) and the lack of sufficient information (32%).**

**Conclusion**

**It is necessary to increase the level of awareness of dental medicine practitioners in Plovdiv region about the superior qualities of this new type of materials.**

**Key words: bioceramic sealer, attitude, Plovdiv**

## Въведение

Основен принцип при всяко едно лечение е „Primum non nocere”. В своето дългогодишно развитие науката се стреми към разработване на материали и методи, които не само да не вредят на организма, но и да стимулират физиологичните процеси в живите организми. В контекста на ендодонтията, материалите използвани за обтуриране на кореновите канали не странят от тази тенденция. С развитието на технологиите се разработват материали, качествено различни от своите предшественици.

Преди малко повече от десетилетие бе представен на пазара първият по рода си биокерамичен ендодонтски сийлър (БКС), получен изцяло чрез лабораторен синтез на калциев силикат (http://www.ibioceramix.com). Интересно е, че още при самата разработка на този материал има българско участие (Kossev, 2009).

**Целта** на настоящата статия е да представи отношението на лекарите по дентална медицина (ЛДМ) от Пловдивска област към използването на биокерамични ендодонтски сийлъри.

**Материали и методи**

Проведе се анонимно анкетно проучване на 200 лекари по дентална медицина от Пловдивска област, основно на събития организирани от Българския зъболекарски съюз (БЗС). От тях са представени коректно попълнени 164 анкетни карти, които са подложени на статистическа обработка посредством лицензиран софтуер Numbers 6.2 (Apple Inc)

**Резултати**

След обработка на резултатите се установява, че в изследването са участвали 112 жени (68%) и 52 мъже (32%). От анализа на разпределението по възраст става ясно, че средната възраст на анкетираните е 40,9 години, като 32-годишните са 9%, а тези на 30, 39, 40 и 60 години са разпределени по равно (по 6%).

Общият трудов стаж на анкетираните е средно 16 години. Придобита специалност имат 39%, със среден стаж по специалността 18,7 години. Завършили Факултета по дентална медицина в гр. Пловдив са 89%, а останалите - в гр. София. Договор с НЗОК имат 81% от анкетираните. Единствено на село работят 7%, а 2% работят и на село и в града. Най-голям брой посочват като работно място индивидуална практика (48%), следвани от тези в групова (26%). Само 3% работят единствено във Факултет по дентална медицина, а 23% практикуват на няколко места.

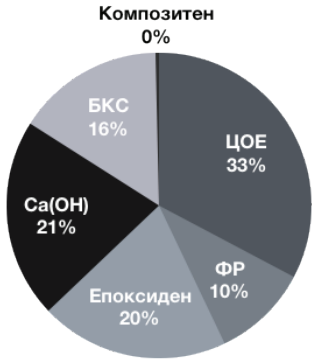
Само 6% (n=9) от анкетираните не провеждат ендодонтско лечение (ЕЛ) в своята клинични практика. Това показва високата честота на провеждане на ЕЛ, дори от лекарите без специалност, както и от такива, придобили клинична специалност, различна от „Оперативно зъболечение е ендодонтия“. Най-много посочват, че провеждат ЕЛ от 1 до 3 пъти в седмицата (56%, n=91), а 24 от анкетираните (15%) – ежедневно (Фиг. 1).

За финален иригационен разтвор най-висок процент предпочитат алкохола (37%), следвани от натриевия хипохлорит (19%) и кислородната вода (16%). Нисък е процентът на клиницистите, предпочитащи да завършат иригацията с физиологичен разтвор (15%), а хелаторите (ЕДТА и лимонена киселина) и хлорхексидина са рядко използвани (>8%).

От проведеното анкетно проучване става ясно, че неголям брой (общо 20%) от ЛДМ от Пловдивска област използват топли техники за обтуриране на кореновите канали, разпределени почти по равно между техниката с обтуратор (9%) и топлата вертикална кондензация

Фиг.1. Честота на провеждане ендодонтско лечение в клиничната практика

Фиг.2. Техника за обтуриране на ендодонтското пространство




Фиг.3. Използван сийлър в ендодонтската практика

(11%). Най-голям брой (57%) използват техниката на единичния щифт, която влиза в показанията за употреба с БКС. Втората по честота използвана техника (13%) е студената латерална кондензация, а запълването единствено с паста е най-рядко прилагано (11%) от групата на студените техники (Фиг. 2).

На въпроса какъв вид сийлър използвате в клиничната си практика мнозинството от анкетираните посочват повече от един вид. Биокерамични сийлъри използват само 6%, а 16% прилагат БКС при определени клинични случаи. Най-широко (33%) се употребяват цинков оксид - евгеноловите (ЦОЕ) сийлъри, а 10% използват материали на базата на формалин-резорцин (ФР). Останалите видове сийлъри - калциево-хидроксидни (21%) и епоксидни (20%) са разпределени почти по равно. Композитните сийлъри не се предпочитат от ЛДМ в Пловдивска област (0%) (Фиг. 3).

Близо две трети от анкетираните (74%) смятат, че конкретният клиничен случай изисква конкретно каналопълнежно средство (КПС). Малка част (18%) посочват, че изборът им не се влияе от клиничния случай, а 8% не могат да преценят.

Болшинството ЛДМ от Пловдивска област (47%) смятат, че БКС повлияват оздравителния процес след проведено ендодонтско лечение, докато 15% не мислят така. Останалите 37% посочват, че не могат да преценят.

Високата цена на БКС (40%) и липсата на информираност (32%) са основните две причини ЛДМ от Пловдивска област да се въздържат от тяхната употреба. Едва 9% са запознати с проблемите, свързани с комбинираната употреба на БКС и топли техники, а 19% от анкетираните смятат, че има нужда от допълнителни изследвания преди да приемат тези нови материали в практиката си.

Основните причини за поставянето на междинна вложка от калциево-хидроксиден препарат включват ексудация (26%), болка (23%), миризма (18%) и кървене (15%). Единствено 2% от анкетираните посочват като причина последващото използване на БКС, а 4% ще поставят вложката във всеки един случай. Останалите 12% не поставят калциев хидроксид в КК.

Повечето от ЛДМ проследяват лечения си (93%). Повече от половината (54%) проследяват лечението на хроничните периодонтити, а обратимите пулпити се проследяват едва в 26%. Необратимите пулпити се проследяват в 12%, а останалите (7%) не проследяват случаите, които лекуват.

Средния период за проследяване варира равномерно, съответно 23% за над 2 години, 35% между една и две години, 33% между половин и една година. Останалите колеги посочват, че не проследяват случаите си.

Относно метода за оценка на оздравителния процес получихме почти единодушен отговор – 94% разчитат на анамнеза, клиничен преглед и конвенционална рентгенография. Някои колеги не се нуждаят от рентген, а оценяват резултатите единствено клинично (3%), докато други дори не провеждат клиничен преглед, а разчитат единствено на анамнезата (2%).

**Дискусия**

Основните проблеми, които биха срещнали ЛДМ от Пловдивска област при прехода към БКС се коренят в типа на използваната техника, финалния иригационен протокол, както и в необходимостта от допълнителна информация.

Преди да се появят „биокерамичните“ трикалциево-силикатни ендодонтски сийлъри, материалите, които се използват за обтуриране на корено-каналната система (ККС) имат в различна степен хидрофобна природа. Това обуславяше необходимостта от много добро подсушаване на кореновия канал. Основно средство подпомагащо тази стъпка е алкохолът. От резултатите става ясно, че болшинството от колегите (37%) използват именно този прийом в хода на финалната иригация. Необходимо е да се обърне внимание

на тази подробност, за да се избегне риска от неоптимално втвърдяване на материала, поради липса на влага (Khalil, 2016).

Друг въпрос, свързан с природата на БКС е техниката на обтурация на кореновия канал. Според Шилдер единственият начин за триизмерно обтуриране на ККС е утилизирането на свойствата на термопластифицираната гутаперка (Schilder, 1967). Бояджиева (Boyadzhieva, 2017) доказва, че тази нова група материали не подлежи на комбинация предложената от Шилдер концепция за термопластифицирана гутаперка. От получените резултати може да се заключи, че болшинството от ЛДМ от Пловдивска област (общо 70%) използват техники, напълно съвместими с БКС.

Множество изследвания доказват биоактивността на тази група материали, въпреки че няма стандартен метод за тестуването й (Al-Haddad, 2016). Причината за ниската информираност на ЛДМ от Пловдивска област вероятно е скорошната поява на тези материали на денталния пазар. Необходимо е съответната информация да бъде набавена посредством следдипломни курсове, което е лична отговорност на всеки развиващ се лекар.

Има литературни данни, показващи непредвидимост на реакцията на втвърдяване на БКС при ниско pH на средата (Mendes, 2018). Събраните данни от анкетното проучване показват, че едва 2% от денталните лекари от Пловдивска област са запознати с този проблем и поставят невтвърдяващ калциево-хидроксиден препарат в КК, за да повишат pH на средата, преди обтуриране с БКС.

**Изводи**

1. Високата честота на извършване на ендодонтско лечение от ЛДМ в Пловдивска област обуславя нуждата от търсене на нови и модерни материали, като например биокерамичните ендодонтски сийлъри.
2. Не се налага промяна в техниката на ендодонтска обтурация, тъй като най-често прилаганите техники (единичен щифт и латерална кондензация) влизат в индикациите за употреба на БКС.
3. При прехода към използване на новите БКС може да се окаже необходимо да се внесат промени и в други стъпки от ЕЛ, като напр. в иригационния протокол.
4. Необходимо е да продължат изследванията върху тях, за да се получат дългогодишни резултати.
5. Съществува необходимост ЛДМ от Пловдивска област да повишат информираността си относно качествата на този нов вид обтуровъчни средства.

**Библиография:**


1. http://www.ibioceramix.com
2. Kossev D, Stefanov V. Ceramics-based sealers as new alternative to currently used endodontic sealers. ROOTS;2009(1):42-48.
3. Khalil I, Naaman A, Camilleri J. Properties of Tricalcium Silicate Sealers. J Endod. 2016;42(10):1529-1535.
4. Schilder H. Filling root canals in three dimensions. Dent Clin North Am 1967: 11: 723–744.
5. Boyadzhieva E. Application of bioceramic sealer during obturation of the endodontic space with thermoplastified gutta-percha. 2017, Plovdiv, Bulgaria.
6. Al-Haddad A, Che Ab, Aziz ZA. Bioceramic-based root canal sealers: a review. Int J Biomater. 2016:1-10.
7. Mendes AT, Silva PBD, Só BB, et al. Evaluation of Physicochemical Properties of New Calcium Silicate-Based Sealer. Braz Dent J. 2018;29(6):536-540.



**Кореспонденция:**
**Д-р Костадин Жеков, ОЗЕ, ФДМ, МУ-Пловдив**
**E-mail: ko.zhekov@gmail.com**

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

# ПРОУЧВАНЕ НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ МЕТОДИ И СРЕДСТВА ЗА РЕТРАКЦИЯ СРЕД ЛЕКАРИ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА

**Десислава Макакова**

**Медицински университет Пловдив,**
**Факултет по дентална медицина,**
**Катедра „Протетична дентална медицина“**

**Резюме**

**Управлението на тъканите или изместването на гингивалната тъкан (ретракция) се оказва решаваща стъпка, преди вземането на отпечатък, за оптимално възпроизвеждане на маргиналните детайли при фиксираните реставрации или при възстановяване на цервикални лезии на зъбите. Освен разкриване на препарационната граница, ретракцията осигурява блокиране на кървенето и намаляне отделянето на гингивална течност, които са важна предпоставка за прецизен отпечатък.**

**Настоящото проучване има за цел да оцени разпространението на употребата на методи за отдръпване на венците от лекарите по дентална медицина (ЛДМ) и да подчертае пречките, които предотвратяват рутинната употреба на съответните техники. Проведено е проучване с участието на 226 дентални лекари, практикуващи в България. Данните бяха анализирани с помощта на SPSS версия 21. 73,5 % от лекарите по дентална медицина предпочитат ретракционните шнурове като най-лесен и ефективен метод, за да постигнат отместване на венечнозъбната бразда. 51% от анкетираните ЛДМ са „съгласни“, че съществуват трудности при употребата на ретракционните шнурчета. Резултатите от това проучване подчертават необходимостта от подобряване на практиката на лекарите по дентална медицина по отношение на използването на ретракционните методи и средства за отдръпване и отваряне на венечното джобче.**

**Ключови думи**: гингивална ретракция, гингивално изместване, ретракционен шнур, ретракционни материали

**Abstract**

**Tissue management or gingival tissue displacement (retraction) proves to be a crucial step, prior to making an impression, for optimal reproduction of marginal details in fixed restorations or in the restoration of cervical lesions of the teeth. In addition to revealing the preparation boundary, retraction provides blockage of bleeding and reduction of gingival fluid secretion, which are important prerequisites for an accurate impression.**

**The present study aims to assess the prevalence of the use of gum retraction methods by dentists and to highlight the barriers that prevent the routine use of appropriate techniques. A study was conducted with the participation of 226 dentists practicing in Bulgaria. The data**

**were analyzed using SPSS version 21. 73.5% of dentists prefer retraction cords as the easiest and most effective method to achieve displacement of the gingival sulcus. 51% of dentists respondents "agree" that there are difficulties in using retraction cords. The results of this study highlight the need to improve the practice of dentists regarding the use of retraction methods and means to withdraw and open the gingival pocket.**

**Keys words:** Gingival retraction, gingival displacement, retraction cord, tissue retraction materials.

**Въведение**

Естетиката и дълголетието на неподвижните протезни конструкции значително зависят от няколко процедури. Една от тях е манипулирането на гингивалните тъкани и гингивалната естетика (Baba et al., 2014; Loguercio et al.,2015; Thomas et al. 2011). Взаимодействието между конструкциите и околните меки тъкани изисква всички проведени процедури да запазват здравето на гингивата и пародонта (Adnan et Agwan, 2018; Prasad et al., 2011; Phatale et al., 2010). Гингивалната ретракция (отместването на венците) се определя като „отдръпване на маргиналната гингива далеч от зъба" (Albaker, 2010; Chaudhari et al., 2015). Тази рутинна стъпка създава пространство между препарирания зъб и гингивалните тъкани с цел записване на повече финни детайли от отпечатъчния материал (Al Ani et al., 2010; Rath et al., 2010; Hassan et al., 2016).

**Цел**

Проучване на използваните методи и средства за ретракция сред лекари по дентална медицина.

**Материал и методи**

Единица на наблюдението са 226 ЛДМ. Проучването е свързано с два основни признака на наблюдение, факториални признаци – пол и трудов стаж и резултативни признаци – конструираните въпроси в анкетното проучване. По своя характер проучването е срезово и е проведено в периода от м. февруари 2020 до м. юни 2020 година. Проучването е проведено посредством онлайн анкетна форма, анонимно и доброволно. Анкетната карта се състои от 2 демографски и 8 целиви въпроса, насочени към проучване на използваните ретракционни методи, средства и проблеми свързани с употребата им. Данните са обработени с помощта на специализирания статистически продукт SPSS (версия 21). Използваните статистически методи за обработка на информацията са дескриптивен анализ посредством едномерни таблици на честотното разпределение, двумерни таблици на честотното разпределение (крос-табулация), непараметричен анализ чрез използване на $\chi^2$ (критерия на съгласие на Пирсън, хи-квадрат). Използва се критично ниво на значимост 0,05.

**Анализ на резултати**

В настоящата публикация са анализирани резултатите на 2 от 8-те въпроса в анкетата.
На въпроса „*Според вас, кой от следните методи е най-лесно приложим и най-ефективен за отдръпване (ретракция) на венците?"* 73,5±0,12% от анкетираните лица са дали за отговор „ретракционни шнурчета", следван от „ретракционни пасти" с 8,8±0,34% (табл.1). Големият процент на отговорите, концентриран в използването на ретракционни шнурчета в практиката е породено от причиняването на по-малка травма на гингивалната тъкан, за разлика от хирургичните методи, водещи до необратимо разрушаване на меките тъкани.

Ретракционни пасти, също така, имат предимство в комфорта на пациента и по-малка възможност за възпалителна реакция (табл.1).

Таблица 1. Структура на отговорите по резултатитивен признак въпрос №1

| Показатели / № | *Според вас, кой от следните методи е най-лесно приложим и най-ефективен за отдръпване (ретракция) на венците?* | **N** | **%** | **SE** | **SD** | ***U*** | **P** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Ретракционни шнурчета | 166 | 73,5 | 0,12 | | | |
| 2. | Ретракционни пасти | 20 | 8,8 | 0,34 | | | |
| 3. | Кепета от памучна материя | 4 | 1,8 | 0,77 | | | |
| 4. | Маргинално ротативен кюретаж | 12 | 5,3 | 0,44 | 1,531 | 6,434 | 0,000 |
| 5. | Гингивотомия с електроскалпел | 9 | 4,0 | 0,51 | | | |
| 6. | Гингивотомия с лазерен скалпел | 15 | 6,6 | 0,40 | | | |
| 7. | Общо | 226 | 100,0 | 0,10 | | | |

На въпроса „*Смятате ли, че съществуват трудности при употребата на ретракционни шнурчета?"* с най-голям процент е отговор „съгласен" с 50,9±0,16%, следван от „неутрален" с 21,2±0,13%. При направената съпоставка по резултативен признак се потвърди наличието на статистически значима разлика, чрез изчисления U-критерий за нормалност на разпределението, при което P<0,001 (U=4,528) (табл.2).

Таблица 2. Структура на отговорите по резултатитивен признак въпрос №2

| Показатели / № | *Смятате ли, че съществуват трудности при употребата на ретракционни шнурчета?* | **N** | **%** | **SE** | **SD** | ***U*** | **P** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Напълно съгласен | 34 | 15,0 | 0,09 | | | |
| 2. | Съгласен съм | 115 | 50,9 | 0,16 | | | |
| 3. | Неутрално | 48 | 21,2 | 0,13 | 0,925 | 4,528 | 0,000 |
| 4. | Несъгласен | 25 | 11,1 | 0,18 | | | |
| 5. | Напълно несъгласен | 4 | 1,8 | 0,46 | | | |
| 6. | Общо | 226 | 100,0 | 0,06 | | | |

**Обсъждане**

За да е възможно прецизното репродуциране на маргиналните детайли на една препарация, са необходими подходящи гингивални ретракционни методи (Al Hamad et al., 2008; Luthardt et al., 2009 ). Съседната мека тъкан трябва да бъде изместена адекватно, за да се улесни проникването на течливия отпечатъчен материал (Baba et al., 2014). Въз основа на това проучване могат да се направят следните изводи:

1. Мнозиството (74%) от ЛДМ като най-лесно и ефективно средство за ретракция използват ретракционните шнурчета.
2. Близо 51% от анкетираните са съгласни, че съществуват трудности при употребата на ретракционните шнурчета.

**Литература**

1. Loguercio A, Luque-Martinez I, Lisboa A, Higashi C, Queiroz VO, Rego R, et al. Influence of isolation method of the operative field on gingival damage, patients' preference, and restoration retention in noncarious cervical lesions. Oper Dent. 2015; 40(5): 1-13.
2. Chaudhari J, Prajapati P, Patel J, Sethuraman R, Naveen YG. Comparative evaluation of the amount of gingival displacement produced by three different gingival retraction systems: An in vivo study. Contemporary Clinical Dentistry. 2015; 6(2): 189-95.
3. Luthardt RG, Walter MH, Quaas S, Koch R, Rudolph H. Comparison of the three-dimensional correctness of impression techniques randomized controlled trial. Quintessence international (Berlin, Germany: 1985). 2009; 41(10): 845-53.
4. Thomas MS, Joseph RM, Parolla A. Nonsurgical gingival displacement in restorative dentistry. Compend Contin Educ Dent. 2011; 32(5): 26-36.
5. Prasad KD, Hegde C, Agrawal G, Shetty M. Gingival displacement in prosthodontics: A critical review of existing methods. J Interdiscip Dentistry. 2011; 1(2): 80-86.
6. Albaker AM. Gingival retraction - techniques and materials: A review. Pak Oral Dent J. 2010; 30(2): 545-51.
7. Rath C, Sharpling B, Millar BJ. Survey of the provision of crowns by dentists in Ireland. J Ir Dent Assoc. 2010; 56(4): 178-85.
8. Al-Ani A, Bennani V, Chandler NP, Lyons KM, Thomson WM. New Zealand dentists' use of gingival retraction techniques for fixed prosthodontics and implants. New Zealand Dental Journal. 2010; 106(3): 92-96.
9. Phatale S, Marawar P, Byakod G, Lagdive S, Kalburge J. Effect of retraction materials on gingival health: A histopathological study. Journal of Indian Society of Periodontology. 2010; 14(1): 35-39.
10. Al Hamad KQ, Azar WZ, Alwaeli HA, Said KN. A clinical study on the effects of cordless and conventional retraction techniques on the gingival and periodontal health. J Clin Periodontol. 2008; 35(12): 1053-58.
11. Baba NZ, Goodacre CJ, Jekki R, Won J. Gingival displacement for impression making in fixed prosthodontics: contemporary principles, materials, and techniques. Dental Clinics of North America. 2014; 58(1): 45-68.

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

# ЦЕФАЛОМЕТРИЧЕН АНАЛИЗ НА ШВАРЦ СРЕД БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТИ С ДИСТАЛНА МАЛОКЛУЗИЯ В СМЕСЕНО СЪЗЪБИЕ

**Катя Тодорова-Плачийска*, Мария Стоилова-Тодорова**, Маноела Калайджиева***, Константин Георгиев******

***Катедра Ортодонтия, ** Катедра Ортодонтия, *** Катедра Ортодонтия, **** Катедра Ортодонтия**
**Факултет по дентална медицина, Медицински университет Пловдив**

# CEPHALOMETRIC ASSESSMENT BASED ON SCHWARZ ANALYSIS AMONG BULGARIAN PATIENTS WITH DISTAL MALOCCLUSION IN MIXED DENTITION

**Katya Todorova-Plachiyska*, Mariya Stoilova-Todorova**, Manoela Kalaydzhieva***, Konstantin Georgiev******

***Department of Orthodontics, **Department of Orthodontics, ***Department of Orthodontics, ****Department of Orthodontics**
**Faculty of Dental Medicine, Medical University-Plovdiv**

**Introduction: Distal malocclusion is one of the most common malocclusions in children: 32.1%. In order to establish an accurate diagnosis of class II subdivision 1 malocclusion in mixed dentition and proper therapy planning, it is necessary to perform the analysis of sagittal linear indicators of the jaws.**

**Aim: The aim of our research is to present orthodontics diagnosis based on cephalometric Schwarz analysis among Bulgarian subjects with class II subdivision 1 malocclusion in mixed dentition.**

**Material and Methods: We studied 140 lateral cephalometric radiographs of Bulgarian subjects with class II subdivision 1 malocclusion in mixed dentition. The following cephalometric indicators were estimated: S-N– linear measurement for assessment of the cranial base; $A_1$-PNS–linear indicator for assessment of the maxillary base; Go- $Pog_1$ – linear indicator for assessment of mandibular base. The Schwarz method was used for the cephalometric analysis. The lateral cephalometric radiographs were calculated using the**

**AudaxCeph software. Database were processed with statistical package SPSS 19.0. For the level of significance in rejecting the null hypothesis was chosen p <005.**
**Results: The analysis of the lateral cephalometry showed that the mandibular base appears shorter and the maxilla is normal in 2 14 % of the subjects; the mandible is of normal size but the maxillary base is longer in 34 29 % of case and the combination is observed in 63 57 % of cases.**
**Conclusion: The position and size of the maxillary base and mandibular base require an individual assessment consistent with the type of growth to derive an optimal plan of orthodontic treatment. Proportional cephalometric analyses based on cranial base correlations are a significant predictor of interceptive treatment in mixed dentition.**
**Key words: distal bite, Schwarz analysis, mixed dentition**

ВЪВЕДЕНИЕ

Дисталнатата оклузия е една от най-разпространените зъбно-челюстни деформации. У нас Петрунов (Petrunov, 2013) установява честота от 32,1% при деца от 7 до 14 години. Скелетната форма на клас II малоклузията е лицева промяна, която засяга 20% от населението (Ramos, 2004). Този тип несъответствие води до модификация на скелетния профил, която се представя от максиларна протрузия, мандибуларна ретрузия или комбинацията между тях.

Schwarz (Schwarz, 1960) доказва наличие на количествени зависимости между скелетната база на горна челюст PNS – $A^1$ и долна челюст Go – $Pog^1$, основавайки се на дължината на предната черепна база S – N. Зависимостите, които авторът извежда, категоризират индивидуалните норми за разглежданите величини, които биват сравнявани с индивидуалните измервания. При установяване на по–ниски стойности от морфологичната норма се диагностицира дефицитна форма на малоклузията и обратното. Според пропорционалния анализ на Schwarz идеалната дължина на мандибуларната основа е с 3 mm повече от дължината на предната черепна база: $\mathrm{Go} - \mathrm{Pog1} = \mathrm{SN} + 3$.

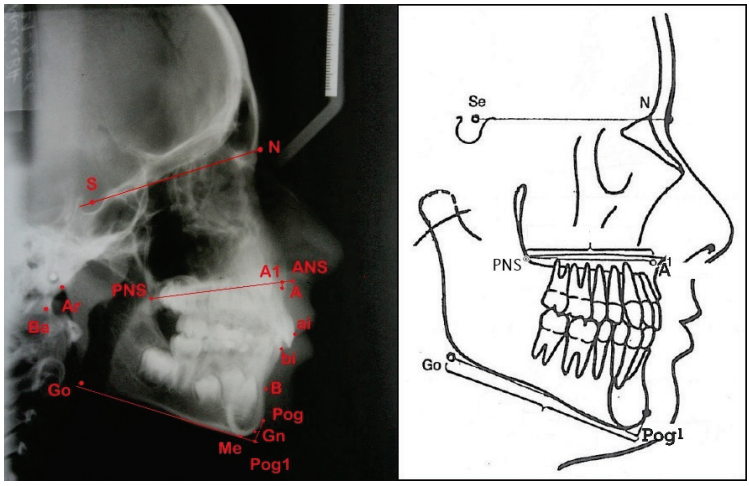
ЦЕЛ:

Целта на представеното от нас изследване е провеждане на цефалометричният анализ на Шварц сред български пациенти с дистална оклузия в етапа на смесено съзъбие.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

Анализът е проведен въз основа на 140 латерални телерентгенографии на пациенти, които са с диагноза клас II подклас 1 по Angle и са със стойност на ъгъл ANB над $5^{\circ}$. Изследваните ретроспективно 140 профилни телерентгенографии са на пациенти от 7 до 12 години, с II скелетен клас и смесено съзъбие. Разпределението по пол е 70 момчета и 70 момичета, което е пропорционално представяне и на двата пола в групата.

Върху профилните телерентгенографии изследвахме цефалометричните показатели за скелетните бази. Показателите в нашата методика са взаимствани от анализа на Schwarz (Schwarz,1960) и представляват корелационни взаимотношения между предната черепна база и челюстните основи, отчетени в милиметри. Изследваните параметри са: предна черепна база S – N, скелетна база на горна челюст PNS – $A^1$ и скелетна база на долна челюст Go – $Pog^1$ (Фигура 1).




**Фигура.1** Цефалометрични показатели за скелетните бази

Сагиталният размер на мандибуларната база (Go – $Pog^1$) изведохме по методиката на Schwarz. Определихме индивидуалната норма за разглеждания показател чрез прибавяне на 3 мм към предната краниална база по формулата S–N+3. Дължината на базата на максилата изчислихме по методиката на Schwarz по формулата S–N x 0,7, която ни дава индивидуалната норма за разглеждания показател. Чрез установяване на индивидуалната норма за всеки пациент отчетохме разликите с реалните измервания по формулата [($A^1$ – PNS) – S–N x 0,7)]

Всички измервания се нанасяха и архивираха в програмата Microsoft Excel 2010, за да се обработят статистически. Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет

SPSS 19.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$. За по-детайлно анализиране на фактора възраст, в зависимост от промените настъпващи в зъбните дъги и оклузията в периода на смесено съзъбие, се обособиха две групи пациенти: първа група от 7 до 9 годишна възраст, отговаряща на етапа на ранно смесено съзъбие и втора група от 9 до 12 годишна възраст на късно смесено съзъбие.

РЕЗУЛТАТИ:

Анализирахме параметрите, според пола на изследваните лица (Таблица 1) и възрастовите групи (Таблица 2).

| Показател | Пол | Брой | Средна стойност±SE | t | P |
|---|---|---|---|---|---|
| S–N (mm) | Момчета | 70 | 70.96±0.39 | 4,91 | 0,0001 |
| | Момичета | 70 | 68.41±0.34 | | |
| $A^1$–PNS (mm) | Момчета | 70 | 55.84±0.41 | 2,14 | 0,035 |
| | момичета | 70 | 54.68±0.35 | | |
| Go–$Pog^1$ (mm) | момчета | 70 | 71.16±0.57 | 1,03 | 0,304 |
| | момичета | 70 | 70.36±0.54 | | |

**Таблица 1.** Анализ на цефалометричните показатели според пола на пациентите (n=140)

| Показател | Възрастова група | Брой | Средна стойност ± SE | t | P |
|---|---|---|---|---|---|
| S–N (mm) | 7-9 г | 97 | 68.93±0.31 | -4,29 | 0,0001 |
| | 9-12 г. | 43 | 71.38±0.5 | -4,18 | 0,0001 |
| $A^1$–PNS (mm) | 7-9 г | 97 | 54.85±0.32 | -2,26 | 0,026 |
| | 9-12 г. | 43 | 56.17±0.5 | -2,22 | 0,029 |
| Go–$Pog^1$ (mm) | 7-9 г | 97 | 69.81±0.44 | -3,8 | 0,0001 |
| | 9-12 г | 43 | 72.9±0.71 | -3,68 | 0,0001 |

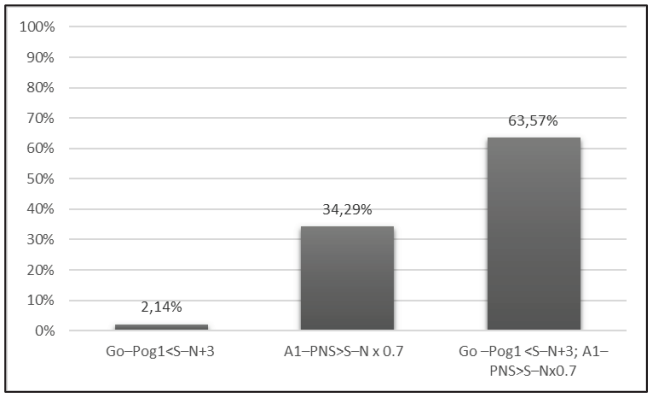
**Таблица 2**. Анализ на цефалометричните параметри според възрастовата група на пациентите (n=140)

При анализа на краниалните структури отчетохме увеличаване на показателя за предна краниална база **S – N** в изследваните групи на ранно и късно смесено съзъбие, което отговаря на очакваните растежни промени. В групата от 7 до 9 години отчетохме средната

стойност на предната черепна база 68.93± 0.31 mm. При втората ни възрастова група от 9 до 12 години изчислихме средна стойност за S – N 71.38±0.5 mm.

По отношение на резултатите за големината на краниалната база спрямо пола, при момчета се отчете средна стойност 70.96 ± 0.34 mm, а при момичетата 68.41± 0.34 mm. Измерванията по пол показват по-голяма краниална база при момчета 70.96± 0.39 mm. При измерване на сагиталната база на мандибулата се отчетоха по – малки стойнсоти от индивидуалната норма по формулата [(Go – $Pog^1$ – ( S–N+3 ). Резултатите показват, че формата на дистална захапка поради недостатъчен растеж на долна челюст се наблюдава при 2,14 % от изследваните от нас лица (n=3).

При 34, 29 % от изследваните случаи установихме положителна стойност за дължината на горна челюст по методиката на Schwarz. Следователно при 48 пациента сагиталният размер на максилата е по – голям от изчислената норма и формата прогнатия обхваща значителен процент от случаите. Формата на дистална оклузия, изразяваща се в комбинацията между намалена дължина на долна челюст и увеличена дължина на горна челюст установихме в най-голям процент от случаите 63,57 % (Фигура 2).




**Фигура 2.** Линейни стойности за челюстните бази (Schwarz)

ДИСКУСИЯ

Schwarz (Schwarz,1960) определя референтна стойност за краниалната база (S – N) от 68.8 mm за 9 годишна възраст, която се увеличава с 4.46 mm до 15 годишна възраст. Нашите резултати в групата от 7 до 9 години потвърждават стойностите представени от Schwarz, отчитайки 68.93± 0.31 mm. При втората ни възрастова група от 9 до 12 години отчетените средни стойности за S – N са 71.38±0.5 mm, което съответства на констатираните растежни промени от изследванията на Moss (Moss, 1955) и Enlow (Enlow, 1968). Анализът на

краниалните структури демонстрира известна възрастова разлика в размерите на предната черепна база, която може да бъде обяснена с доказаната промяна на положението на т. N при растежа. Движението напред, както на т. N (от назофронтална сутура от една страна и общия лицев растеж от друга), така и на т. S (поради увеличаването на сфеноидалните синуси и движението на хипофизната ямка) обясняват отчетените резултати (Langlade, 1981).

Най-значителното увеличение на стойностите настъпва във възрастта 9-12 години, което се установява и от други автори (Enlow at al., 1996; Langlade, 1981). Това наблюдение е логично, поради усиления сагитален растеж, но и много важно по отношение на лечебното планиране при ортодонтското лечение.

Измерванията по пол показват по-голяма краниална база при момчета. Резултатите потвърждават краниофациалните особености при момчета и момичета, установени от други автори (Björk, 1955; Ford, 1958). Посочените особености на черепната база във връзка с половия диморфизъм са в подкрепа на проучване на Ohtsuki (Ohtsuki, 1982). Авторът акцентира върху тенденцията за увеличаване на размера на черепните бази при момчета с диагноза клас II малоклузия, което се наблюдава и при изследваните от нас лица от мъжки пол. Изследванията на редица автори (Graber et al., 2005; Klocke et al., 2002; Hopkin et al., 1968) констатират, че тенденцията за II скелетен клас се демонстрира при увеличена дължина на предната черепна база. Според авторите размера и наклона на черепната основа оказва влияние върху прилежащите лицево-челюстни структури. Enlow ( Enlow at al., 1996) и Hopkin (Hopkin et al., 1968) потвърждават изложените факти, установявайки, че удължаването на черепната база би довело до горночелюстна протрузия, поради придвижването на максилата напред. От друга страна е възможно да се наблюдават промени в дължината на горночелюстната база в резултат на компесаторни механизми.

Нашите резултати са в подкрепа на хипотезата на Wilhelm (Wilhelm at al., 2001), че диференцираните разлики при малоклузиите не се коренят в черепната основа и следователно е необходимо по-прецизното разглеждане на потенциалните разлики в конфигурацията и растежа на челюстните бази. Подобно е и заключението на Schwarz (Schwarz, 1960), който не установява наличие на обусловеност между малоклузиите и черепните структури. Според Schwarz всяка малоклузия може да бъде комбинирана с различни вариации в черепната конфигурация, без да съществува причинна връзка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Позицията и размерът на скелетните бази изискват индивидуална оценка, съобразена с типа на растеж, за да се изведе оптимален план на ортодонтско лечение. За да се установи точна диагноза на клас II подклас 1 малоклузия в смесено съзъбие и правилно планиране на терапията, е необходимо да се извърши анализ на сагиталните линейни показатели на челюстите (Andreeva, 2002). Пропорционалните анализи са съществен предиктор на краниофациалната морфологична рамка и задължителен компонент на прецизната ортодонтска диагноза.

## БИБЛИОГРАФИЯ


1. Petrunov V. Distalna zahapka pri deca ot 7 do 14 godishna vuzrast – razprostranenie i klinichna izyava. Suvremenna stomatologiya, 2013, 1, 26-33
2. Ramos D.S.P., E.M.de Lima. A Longitudinal Evaluation of the Skeletal Profile of Treated and Untreated Skeletal Class II Individuals. Angle Orthod. 2004; 75: 47 – 53
3. Schwarz A.M. Röntgenostatics: A Practical Evaluation of the Tele-X-ray-photo (study-head-plate). Leo L. Bruder. 1960; 19 – 35
4. Moss M.L., S.N. Greenberg. Postnatal growth of the human skull base. Angle Orthod. 1955; 25: 77 – 84
5. Enlow D., W. Hunter. The growth of the face in relation to the cranial base. Trans. Europ. Orth. Soc. 1968
6. Enlow D.H., M.G. Hans. Essentials of Facial Growth. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1996
7. Langlade M. Diagnostic orthodontique, Maloine SD ed. 1981; 671 – 673
8. Ford E.R. Growth of the human cranial base. Am J. Orthodontics. 1958; 11 (7): 499 – 503.
9. Björk A. Cranial base development. Am. J. Orthod. 1955; 41: 198 – 250
10. Hopkin G.B., W.J. Houston, G.A. James. The cranial base as an aetiological factor in malocclusion. Angle Orthod. 1968; 38: 250 – 5
11. Ohtsuki F., D. Mukherjee, A.B. Lewis, A.F. Roche. Growth of cranial base and vault dimensions in children. J Anthrop Soc Nippon. 1982; 90: 239-58.
12. Wilhelm B.M., M. Beck, A.C. Lidral, L. Vig. Comparison of cranial base growth in Class I and Class II skeletal patterns. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2001; 119 (4): 401 – 5.
13. Graber T., L.R. Vanarsdall, K. Vig. Orthodontics: Current Principles and Techniques. Elsevier Mosby. 2005; 430 – 435.

14. Klocke A., R.S. Nanda, B. Kahl – Nieke. Role of cranial base flexure in developing sagittal jaw discrepancies. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2002; 122 (4): 386 – 91.
15. Andreeva L., Indications for orthodontic treatment of dental arches in an early mixed tooth, Dis., Sofia. 2002; 118-120

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

# ПОСТУРОЛОГИЧЕН СКРИНИНГ СРЕД ДЕЦА В РАННА УЧИЛИЩНА ВЪЗРАСТ В БЪЛГАРИЯ

**Мариана Димова-Габровска[1], Мариета Мандова[2], Стефан Таралежков[3]**
**[1]Катедра Протетична дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – София, България**
**[2]Частна дентална практика – София, България**
**[3]Холистичен учебен център – София, България**

# POSTUROLOGICAL SCREENING AMONG CHILDREN IN EARLY SCHOOL AGE IN BULGARIA

**Mariana Dimova-Gabrovska[1], Marieta Mandova[2], Stefan Taraleshkov[3]**
**[1]Department of Prosthetic Dental Medicine, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Sofia, Bulgaria.**
**[2]Private Dental Praxis**
**[3]Holistics Training Center**

**Abstract:**
**The aim of the study is to obtain and analyze initial data on the posturological status of children of early school age in Bulgaria.Material and methodology: 78 children (41 boys and 37 girls) were studied, of which 76.8% were on average age 9.6 years and 23.2% aged 10 to 11 years. The posturological protocol includes three successive stages with corresponding tests for the harmony of the postural tone, for the Barre Vertical in posterior-anterior and lateral projection, test of the foot support and determination of the jaw relations.**
**The results obtained for a high proportion of patients with harmonious connections between postural stations (92.8%) are an indication for the absence of primary or compensatory structural damages. Subharmonic-type patients with disharmony in only one kinematic chain (5.7%) were defined as postural compensated.**
**Conclusion: It proves the necessity to extend the above-mentioned study in Bulgaria.**
**Key words: posturological screening, early school age**

**Въведение**

Съвременните научни сведения (Митова, 2016) потвърждават, че неправилната стойка освен естетически и ергономичен проблем представлява и рисков фактор за възникване и персистиране на дисфункции в структурите на дъвкателния апарат, на опорно-двигателния апарат (Cannales et al., 2019) и на висцералните органи (Carini et al. 2017). Често патологията от такъв характер се манифестира с болкова симптоматика, която нарушава качеството на живот на пациентите (Cannales et al., 2019, Michener et al., 2003). Известно е (Takemasa et al., 1995, Renkawitz et al., 2006), че лошата стойка затруднява

дишането и кръвообращението. Окислителните процеси в организма не протичат пълноценно и субективно пациентите отчитат дискомфорта като по-бърза уморяемост при физически и умствени натоварвания.

Неспособността на организма да поддържа правилна стойка по „икономичен" начин се проявява като Синдром на постурален дефицит (СПД) (Manckoundia et al., 2014), който се характеризира с вариабилност на клиничната изява. Авторите описват проблеми със запазване на равновесието (виене на свят, световъртеж и др.); мускулна умора; ограничаване на възможността за заемането на определени пози и за изпълняване на определени движения; трайни промени в стойката(Митова, 2014, Cristina do Val et al., 2005); изменения в стъпалото (Hsieh et al., 2019, Andrade-Balieiro et al., 2013); промени захапката и/или патология на долночелюстните стави. Наблюдават се (Ezane et al., 2015, Venekamp et al., 2015) също така зрителни и очедвигателни проблеми.

Някои автори (Stack et al., 2009, Cuccia et al., 2009, Amaricai et al., 2020, Lee at al., 2017) представят научни данни за мускулен стрес, проблеми, свързани с вътрешните органи и/или с фасциите, повишена тревожност на пациентите.

Разнообразието от възможни дисфункционални промени, с отражение върху целия организъм мотивира актуалната необходимост от съвременни научни проучвания на взаимодействията между промените в стойката и спектъра на дисфункциите българската популация (Митова, 2014, Carini et al., 2017, Gori et al., 2005).

**Целта** на проучването е да се получат и подложат на анализ първоначални данни за постурологичния статус на деца в ранна училищна възраст в България.

**Материал и методика:**

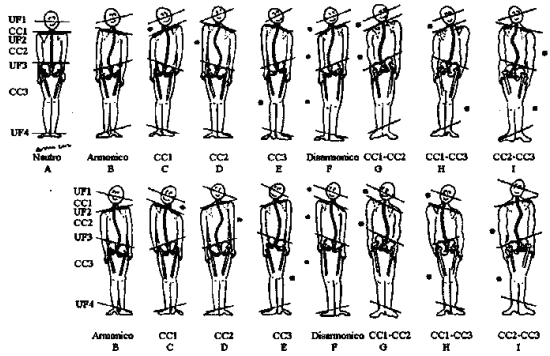
Проведохме изследването на 10,16 и 17 май 2019, когато на специализиран постурологичен преглед бяха подложени 78 деца (41 момчета и 37 момичета), от които 76,8% бяха на възраст между 9 до 10 години (средна възраст 9.6 години) и 23,2% на възраст от 10 до 11 години. Всички изследвани бяха ученици в трети и четвърти клас 8 СУ „Васил Левски“ и 118 СУ „Акад. Людмил Стоянов“. Прегледите се извършваха след получено информирано съгласие от родителите.

Постурологичният протокол на изследване включваше три последователни етапа със съответни тестове. Първият етап беше насочен към общото състояние на постуралната система – оценка на съществуващи постурални дисфункции и на прогностичните индикации. Във втория етап се насочвахме към зоната на първичния атрактор (първопричината) и компенсаторните постурални адаптации. Третият етап беше насочен към установяване на степента измененията и адаптациите на фината постурална система (ФПС), т.е. тяхното моментно състояние.

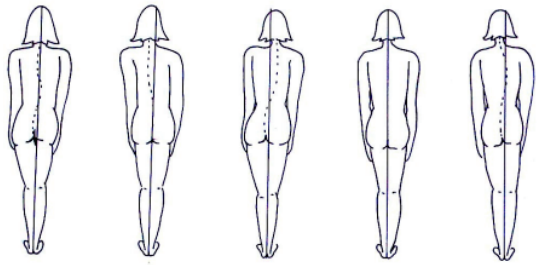
Приложени бяха следните тестове:

1. Първи етап - Тест за хармонията на постуралния тонус, който позволи разпределяне на пациентите на неутрален и хармоничен тип; субхармоничен тип (с дисхармония в една кинематична верига); дисхармоничен тип (дисхармония в две или три кинематични вериги)). Методиката на изследването изисква позициониране на пациента в ортостатично положение, без напрежение на мускулатурата и тридесет градусов вътрешен ъгъл между стъпалата. Оценяват се отклоненията спрямо хоризонталната равнина на виртуалните линии, преминаващи през постуралните станции от един вид.

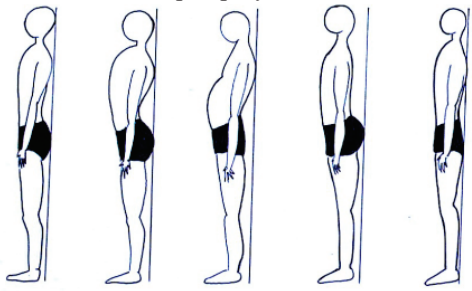
   Фигура 1: Вариации на типовете според резултатите от теста за хармония на постуралния тонус




2. Втори етап - Тест на Вертикала на Баре в задно-предна проекция (Barre P-A според който пациентите бяха разпределени като: балансиран тип; асцендентен тип; десцендентен тип; смесен тип; камшичест (Wiplash) тип или неутрален тип.
Фигура 2: Вариации на типовете според резултатите от теста Barre P-A



3. Трети етап - Тест Вертикала на Barre в странична проекция (Barre L-L); тест на подалната опора и определяне на междучелюстните съотношения.
Фигура 3: Вариации на типовете според резултатите от теста Barre L-L



Тестът Вертикала на Barre в латерална проекция (Barre L-L) позволява интерпретация на връзките между положението на долната челюст и подалната опора. Наблюдението на пациента се извършваше в страничен план и постурологичното заключение се основаваше на съпоставката с виртуална отвесна линия, преминаваща между върха на черепа, външния слухов проход, втори шиен прешлен C2, раменната става, L3 гръбначен прешлен, бедрената кост, вентралната повърхност на коляното и точка на пода, на равно отстояние между двете стъпала. Според положението на тялото спрямо тази линия пациентите бяха разделяни на неутрален тип (тип A); с подчертани извивки на гръбначния стълб (тип B); с изпъкнал назад гръб (тип C); с изпъкнала глутеална част (тип D) и с намалени, слабоизразени извивки на гръбначния стълб (тип E).

Статичният постурологичен тест на подалната опора обследваше тоничното равновесие на долните крайници и възможни десцендентни постурални изменения, компенсирани в адаптивно стъпало.

Статистическата обработка на данните е извършена със софтуерен продукт SPSS Inc., IBM SPSS Statistics за Windows 15.0. Използвани са следните методи на анализ: 95% доверителен интервал (P<0.05), определяне на статистически значими зависимости ($\chi^2$ - Pearson's chi-square criterion), графично и таблично представяне на данни и др.

**Резултати:**

***Общо състоянието на постуралната система:***

Резултатите от първия етап на постурологичното изследване показаха при 92,8% от пациентите хармонични връзки между постуралните станции, поради което на този етап те бяха определяни като неутрален и хармоничен тип.

При 5,7% (4 души) установихме субхармоничен тип, характеризиращ се с дисхармония в една кинематична верига.

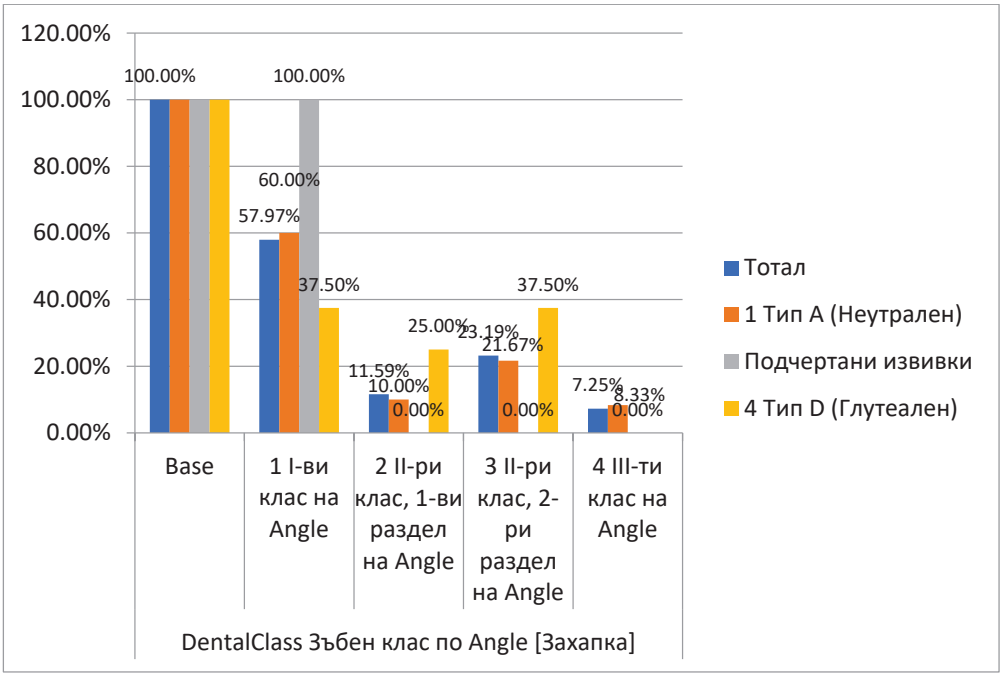
Дисхармоничен тип т.е. постурално декомпенсираните пациенти бяха само 1,5% (1 човек ) от изследваните.

***Установяване на зоната на увреждане:***

Резултатите от теста Вертикала на Barre в постериорно-антериорна проекция (Barre P-A) позволиха разпределяне на пациентите в шест групи, както следва: 46,4% бяха балансиран тип; 11,6% асцендентен тип; 27,5% десцендентен тип; 5,8% смесен тип и 8,7% камшичест тип (Wiplash).

Данните от теста на Barre L-L, при който се снема постурологичен статус в латерална проекция позволиха следното разпределяне на пациентите: 87,0% неутрален тип (тип А), 1,4% тип В и 11,6% тип Д. Установи се корелация (95 %) между разпределението на находките от този тест и получените данни за зъбния клас на децата. Всички деца от тип В по Barre L-L бяха със I зъбен клас по Angle (Графика 1).

**Графика 1 Разпределение на пациентите според зъбен клас и резултатите от теста на Barre L-L**




***Установяване на увредения орган (атракторите):***

Тази група специфични тестове позволиха да се определят дисфункционалните системи, сред които е необходимо да се търси първично увредения орган, който би следвало да се третира пръв.

Изследването на постуралните входове показаха следните резултати:

***Изследване на зрителния анализатор***: Външният вид и бинокулярното зрение бяха нормални при всички деца, като при 69,6% от тях водещо беше дясното, а при 30,4% лявото око. Отклонения в конвергенцията се установиха при седем от изследваните (8.9 %).

***Определянето на междучелюстните съотношения*** показа наличие на ортогнатна захапка (I-ви клас по Angle) при 58% от учениците; дистална оклузия (прогнатно междучелюстно съотношение) с протрудирани горни фронтални зъби (II-ри клас, 1-ви подклас по Angle) (II-ри клас, 1-ви подклас по Angle) при 8 души (11,6%); Дистална оклузия (прогнатно междучелюстно съотношение) с ретрудирани горни фронтални зъби (II-ри клас, II-ри подклас по Angle) при 18 души (23,2%) и медиална оклузия (прогенно междучелюстно съотношение) (III-ти клас по Angle) (III-ти клас по Angle) при 5 души (7,2%).

Установи се корелация между разпределението на находките I-ви клас по Angle с неутрален тип Баре P-A (R=0,17).

**Графика 2 Разпределение на пациентите според междучелюстните съотношения и Barre P-A**

***Изследване на подалната опора – стъпала и глезени:***

73,9% от изследваните деца имаха нормални стъпала. Умерено двустранно плоскостъпие се установи при 10 деца (15%), а сводести стъпала – при 14 деца (20%), като при шест от тях плоскостъпието беше едностранно. Глезените и подбедриците бяха в нормална позиция при 65 от прегледаните (94%), а тип валгус при 4 деца (6%).

***Корелации между захапката, подалната опора и стойката в страничен план***

Често първичните проблеми в захапката предизвикват компенсаторни промени на стойката в страничен план, които се визуализират при теста на на Barre L-L и при изследване на стъпалата. От друга страна, когато измененията в подалната опора са

първични, те намират отражение в стойката и в захапката. Тази зависимост се потвърждава от установената корелация (R=0,021) между находките при изследването на тези три области.

От всички прегледани деца, показали отклонения в някоя от тези три области подбрахме и анализирахме корелацията (R=-0.204) в случаите, когато се установи нефизиологичен резултат в повече от една област (Renkawitz et al., 2006, Hsieh et al., 2019). Такива комбинации бяха наблюдавани при петнадесет ученици, като само при един от тях имаше отклонения и в трите области. От тези петнадесет комбинирани случаи само две деца имаха нормална захапка, докато останалите 13 (87% от групата) бяха с отклонения. 12 от 13-те деца с проблемна захапка имаха по-издадена горна челюст (II-ри клас на Angle), от които 7 (58%) бяха с неутрален тип стойка и 5 (42%) с глутеален тип стойка – изтеглена напред горна част на тялото. При децата с по-издадена горна челюст и нормална стойка приблизително половината бяха с плоскостъпие, а другата половина със сводести стъпала. Четирима от петимата ученици (80%) със захапка тип II-ри клас на Angle и изтеглена напред горна част на тялото имаха нормални стъпала.

От шестте деца с плоскостъпие четири или почти ¾ бяха със захапка тип II-ри клас на Angle, едно – с нормална захапка и едно - със захапка тип III-ти клас по Angle.

**Дискусия**

Първият етап на постурологичния преглед позволява изграждане на биомеханичната постурална прогноза за състоянието на изследвания и ориентира клинициста за тежестта на дисфункцията. Отклоненията от реперната хоризонтална линия на линиите, свързващи постуралните станции демонстрират неличие на механична или невромиофасциална рестрикция, пораждаща прекъсване на физиологичното разпределяне на мускулния тонус.

Получените резултати за висок дял на пациентите с хармонични връзки между постуралните станции (92,8%) са индикация за отсъствие на първични или компенсаторни структурни увреждания. Тези пациенти са неутрален или хармоничен тип. Пациентите субхармоничен тип с дисхармония само в една кинематична верига (5,7%) са определении като постурално компенсирани и за тях се препоръчва минималистичен терапевтичен подход. За постурално декомпенсираните пациенти (дисхармоничен тип) се препоръчва максималистичен терапевтичен подход, целящ възстановяване на загубената способност за компенсация.

Тестът Вертикала на Barre L-L позволява анализ на степента на включване на различните рецептори на фината постурална система. Известно е, че увеличаването на кифозите хармонира с валгусните крака и с плоскостъпие (Takemasa et al., 1995, Michener et al., 2003).

Съществуват и постурални симетрии в страничен план, които са свързани с положението на долната челюст. Например пациентите с I клас по Angle имат балансирана стойка. При пациентите II клас по Angle I подклас се наблюдават отклонения на стойката на тялото във вентрална посока. Подобно отклонение се наблюдава и при пациентите II клас по Angle II подклас, докато при пациентите III клас по Angle стойката на тялото е с дорзален наклон.

Оценката на подалната опора в статично положение се провежда във връзка с постуралното поведение, установено при теста на Barre L-L. Стъпалото е богато на рецепторни системи и наличието на подални изменения може да бъде както вследствие на структурна аномалия, така и в резултат на адаптация на дисхармонични изменения на други нива.

**Заключение**

Проведеният постурологичен скрининг сред деца в ранна училищна възраст насочва към необходимостта от разширяване на проучването за по-точно определяне на насоките и

тенденциите в постурологичния статус на децата в България и формулиране на препоръки за цялата популация.

**Библиография:**


1. Митова Ст. Кинезитерапия при постурални проблеми в гръбначния стълб. Дисертация, ЮЗУ Неофит Рилски, Благоевград, 2016.
2. Митова, Ст. Скринингови изследвания на постуралните деформации на опорно-двигателния апарат при подрастващите. Научни трудове на Русенския университет, СНС-2014; 53(8.1): 99-102
3. Митова Ст. Скринингови изследвания върху постурални нарушения и гръбначни изкривявания при деца. Сборник с резюмета 15-та студентска научна конференция „Кинезитерапия и спорт" 28-ми Април, 2014, Благоевград, Университетско издателство „Неофит Рилски",Благоевград, 37-39.
4. Митова Ст., Попова Д., Граматикова М, Кастелов Р.Анализ на резултати от скринингово изследване получени чрез система GPS100 за постурален и плантарен анализ, Сборник с резюмета от Юбилейна конференция с международно участие, Университетско издателство „Неофит Рилски",Благоевград, 2014, 31-33.
5. Canales G., L. Guarda-Nardini, C. Marisa Rizzatti-Barbosa, P. Conti , D. Manfredini. Distribution of depression, somatization and pain-related impairment in patients with chronic temporomandibular disorders. J Appl Oral Sci. 2019; 27: e20180210.
6. Carini Fr. , M. Mazzola, Ch. Palmeri, M. Messina, Pr. Damiani, G. Tomasello. Posture and posturology, anatomical and physiological profiles: overview and current state of art. Acta Biomed. 2017; 88(1): 11-16.
7. Stack B. , Anthony Sims. The relationship between posture and equilibrium and the auriculotemporal nerve in patients with disturbed gait and balance. Cranio. 2009; 27(4): 248-60.
8. Cuccia A., C. Caradonna. The relationship between the stomatognathic system and body posture Clinics (Sao Paulo). 2009; 64(1): 61-6.
9. Amaricai E., R. Onofrei, O. Suciu, C. Marcauteanu, En. Stoica, M. Negruțiu, V. David, C. Sinescu. Do different dental conditions influence the static plantar pressure and stabilometry in young adults? PLoS One. 2020 Feb 2;15(2):e0228816
10. Manckoundia P., E. Soungui, B. Tavernier-Vida , Fr. Mourey. Psychomotor disadaptation syndrome. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2014: 12(1):94-100.
11. Ezane M., C. Lions, E. Quoc, Ch. Milleret, M. Bucci. Spatial and temporal analyses of posture in strabismic children. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2015 Oct; 253(10):1629-39.
12. Lee Ch., K. Kang , S. Chung , W. Park, W. Shin , Y. Seo. How does back muscle strength change after posterior lumbar interbody fusion? J Neurosurg Spine 2017 Feb;26(2):163-170.
13. Takemasa R., H. Yamamoto, T. Tani. Trunk muscle strength in and effect of trunk muscle exercises for patients with chronic low back pain. The differences in patients with and without organic lumbar lesions. Spine (Phila Pa 1976) 1995 Dec 1; 20(23):2522-30.
14. Renkawitz T., D. Boluki, J. Grifka. The association of low back pain, neuromuscular imbalance, and trunk extension strength in athletes. Spine J. Nov-Dec 2006;6(6):673-83.
15. Michener L., Ph. McClure, A. Karduna. Anatomical and biomechanical mechanisms of subacromial impingement syndrome. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2003 Jun;18(5):369-79.
16. Hsieh K., K. Roach, D. Wajda, J. Sosnoff. Smartphone technology can measure postural stability and discriminate fall risk in older adults Gait Posture. Actions. 2019 Jan; 67:160-165.
17. Venekamp R., B. Hearne, D. Chandrasekharan, H. Blackshaw, J. Lim, A. Schilder. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical management for obstructive

sleep-disordered breathing in children. Cochrane Database Syst Rev Actions. 2015 Oct 14;(10):CD011165.
18. Andrade-Balieiro F., R.Azevedo, Br. Chiari. Aspects of stomatognathic system before and after adenotonsillectomy. Codas Actions. 2013;25(3):229-35.
19. Cristina do Val D., S. Limongi, F. Flabiano, K. Linhares da Silva. Stomatognathic system and body posture in children with sensoriomotor deficits. Pro Fono Actions. Apr-Dec 2005;17(3):345-54.
20. Carini Fr., M. Mazzola, Ch. Fici, S. Palmeri, M. Messina, Pr. Damiani, G.Tomasello. Posture and posturology, anatomical and physiological profiles: overview and current state of art. Acta Biomed Actions. 2017 Apr 28;88(1):11-16.
21. Gori L., F. Firenzuoli. Posturology. Methodological problems and scientific evidence Recenti. Prog Med Actio. 2005 Feb;96(2):89-91.

Address for correspondence:
Prof. Mariana Dimova-Gabrovska, DSc
Department of Prosthetic Dental Medicine, Faculty of Dental Medicine,
Medical University - Sofia, 1, St. G. Sofiiski Blvd., Sofia, Bulgaria
e-mail:marianadimova@abv.bg

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

# СРАВНИТЕЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА ДОЛНОЧЕЛЮСТНИ СТАВИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С АРТРОПАТИИ ПРЕДИ И СЛЕД РЕХАБИЛИТАЦИЯ

**Мариана Димова-Габровска[1], Десислава Димитрова[2], Димитър Йовчев[3]**

**1Катедра Протетична дентална медицина, Факултет по дентална медицина, Медицински университет – София, България**
**2Дентална клиника „Единство“ – София, България**
**3Катедра Образна диагностика, Факултет по дентална медицина, Медицински университет-София, България**

# COMPARATIVE STUDY OF TEMPOROMANDIBULAR JOINTS IN PATIENTS WITH ARTHROPATHIES BEFORE AND AFTER REHABILITATION

**Mariana Dimova-Gabrovska[1], Desislava Dimitrova[2], Dimitar Yovchev[3]**
**[1]Department of Prosthetic dentistry, Faculty of Dental Medicine, Medical University-Sofia, Bulgaria**
**[2]Dental Clinic “Edinstvo” – Sofia, Bulgaria**
**[3]Department of Imaging and Oral Diagnostics, Faculty of Dental Medicine, Medical University-Sofia, Bulgaria**

## Abstract:

**Aim: to conduct a comparative assessment of the spatial relations of the temporomandibular joints by ultrasound examination in patients with arthropathy before and after rehabilitation with occlusal splints.**

**Material and methods: The study included 60 patients (mean age 46 ± 2.9) with arthropathy and 60 healthy patients (mean age 44 ± 2.3). All participants underwent ultrasound examination of the temporomandibular joints with closed and open mouth according to the diagnostic algorithm, including three reference points positioned on the caput mandibulae, from which perpendiculars to the joint fossa were lowered, obtaining digital measurements of spatial relations. After a period of six months of rehabilitation with occlusal splints, the affected patients underwent a re-ultrasound examination. The obtained data are statistically processed.**

**Results: In the area of point 1, the initial mean value in central occlusion is 1,05 ± 0,21 mm and increases to 1,74 ± 0,24 mm during the follow-up period. At point 2 before rehabilitation the average value is 1.38 ± 0.09 mm, and after treatment - 2.17 ± 0.13 mm. The differences found are statistically significant. At point 3 the change is the smallest, respectively 1.20 ± 0.07 mm before the application of the occlusal mediators and 1.40 ± 0.02 mm - six months after the performed treatment-and-prophylactic measures.**

**Conclusion: The presented diagnostic algorithm for ultrasound examination of the mandibular joints allows objectivity in the comparative analysis of the data from a series of studies. The obtained data confirm the high efficiency of the occlusal mediators for restoring the balance in the spatial proportions of the temporomandibular joints.**
**Key words: ultrasound, craniomandibular dysfunctions, mandibular joints**

**Въведение:**

С термина краниомандибуларни дисфункции (КМД) се означава функционалната патология на дъвкателния апарат, свързана с клинична симптоматика от страна на дъвкателните мускули, долночелюстната става (ДЧС) и прилежащите структури (Köneke, 2010)**.** Според възприетата от DGFDT (Freesmeyer et al., 2005) диагностична класификация и въз основа на амнестичните данни могат да се поставят три основни диагнози – оклузопатия, миопатия и артропатия. За нарушения в ДЧС се определят компресиите в краниална посока, дистракциите в каудална посока, изместванията на ставната главичка в ретрална/вентрална посока, структурните изменения на ставния диск и ставната главичка, дископатиите и нарушените пространствени съотношения на комплекса ставна главичка–ставен диск.

Съвременните проучвания (Klatkiewicz et al., 2018, Li C et al., 2012, Sena et al., 2013) докладват за неблагоприятна тенденция по отношение на разпространението на артропатиите сред пациентите. Засегнатите са между 10 и 70% от населението.

Първите доказателства за приложението на ултразвуков апарат за визуализация на ДЧС и ставния диск датират от 1991 г. (Nebeith et al., 1991). Редица автори [Bag et al., 2014, De Mello Junior et al., 2011, Dupuy-Bonafe et al., 2012), предлагат ехографското изследване като алтернативен метод за образна диагностика на ДЧС. Като основно предимство се посочва възможността на изследващия да проследи движението на ставата и преместването на ставния диск в динамика и реално време. Други отчетени преимущества са по-ниската цена сравнение с другите методи за визуално изследване, неинвазивност и лесното приложение в денталния кабинет.

Недостатък на ултразвуковата диагностика на ДЧС е ограниченият достъп до дълбоко разположените структури като ставния диск, поради високата абсорбция на звуковите вълни от околните костни структури (Manfredini et al., 2009). Според литературните данни (Dupuy-Bonafe et al., 2012, Emshoff et al., 2002, Li C et al., 2012) за постигане на по-добра визуализация в тази област е необходимо използването на високочестотни апарати, които отдиференциират тъканите по-детайлно.

Диагностичната точност и чувствителност на ултразвуковото изследване на ДЧС е обект на научен интерес в редица проучвания (Chalkoo et al., 2015, Emshoff et al., 2003, Emshoff et al., 2002, Tognini, et al., 2005). Данните относно прецизността на метода са получени предимно въз основна от сравнителни изследвания между ултрасонографията, ядрено-магнитния резонанс и компютърната томография. Въпреки вариациите в изследванията, получените резултати потвърждават достоверността и акуратността на ултразвуковата диагностика на ДЧС.

Въвеждането на ясен протокол с референтни точки за изследване на пространствените съотношения ще подпомогне клинициста в диагностиката на артропатии, вследствие на КМД и ще позволи обективност при съпоставяне и сравнителен анализ на данните от поредица изследвания – от първичния преглед и последващите контролни прегледи.

**Цел**

Цел на настоящото проучване е да се проведе сравнителна оценка на пространствените съотношения на долночелюстните стави чрез ултразвуково изследване при пациенти с артропатии, вследствие на краниомандибуларни дисфункции преди и след рехабилитация с оклузални посредници.

**Материал и методи**

Изследването е проведено като част от научен проект Грант 2019/ № Д-93 към Медицински университет – София, България.

След кратък функционален преглед на основните структури на дъвкателния апарат, проведен на 500 пациенти (на възраст между от 35 до 55 г.) са селектирани две групи – контролна група и експериментална група.

В контролната група са включени 60 здрави пациенти (27 мъже и 33 жени) на средна възраст 44±2.3с нормална оклузия по Andrews, без знаци и симптоми на артропатии, следствие на краниомандибуларни дисфункции.

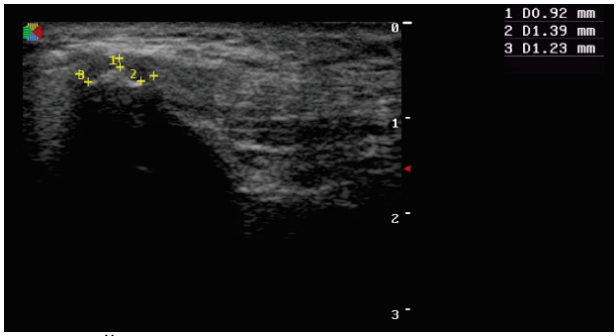
Експерименталната група включва 60 пациенти (23 мъже и 37 жени) на средна възраст 46±2.9 с артропатии в ДЧС, които са изследвани чрез клиничен функционален, мануален анализ и оклузален анализ.

На всички пациенти е проведено ултразвуково изследване на долночелюстните стави с апарат Esaote, модел MyLab Twice с високочестотен линеарен трансдюсер с работна честота 6-15 MHz по следната методика:

1. Пациентът се разполага удобно в легнало положение със странично завъртяна глава;
2. Извършва се предварителна палпация на долночелюстната става;
3. Върху кожата в областта на долночелюстната става се поставя гел (лубликант).
4. Сондата се позиционира хоризонтално върху кондила, пред ушния трагус и успоредно на Камперовата равнина;
5. Последователно предната част на трансдюсера се завърта надолу, перпендикулярно на зигоматичната кост и успоредно на клона на долната челюст до получаване на добра визуализация на вътреставното пространство, латералната част на processus condylaris, ставния диск и ставната капсула при затворена уста (централна оклузия);
6. По същата последователност изследването се извършва и при максимално отворена уста.

Пространствените съотношенията между ставните повърхности на ставната ямка и ставната главичка са анализирани на трансверзален срез.

За създаване на диагностичния алгоритъм са избрани три реперни точки върху caput mandibulae, от които са спуснати перпендикуляри към ставната ямка. Получени са цифрови измерения на ставното пространство в централна оклузия, които позволяват сравнение с възможните промени след лечението с оклузален посредник (фиг.1). Избраните реперни точки са следните: 1. Зенит на caput mandibulae; 2. Най-изпъкнала предна точка на caput mandibulae; 3. Най-изпъкналата ретрална точка на caput mandibulae.




***Фиг.1.*** *Пациент С.Й. 53 г. Измерени съотношения между реперните точки*

На пациентите от експерименталната група са изработени оклузални посредници (шини) на горна челюст чрез термо-вакуумно изтегляне на апарат Erkoform – 3D motion (Erkodent, Germany). Ултразвуковото изследване на ДЧС е повторено 6 месеца след лечението с оклузалните шини.

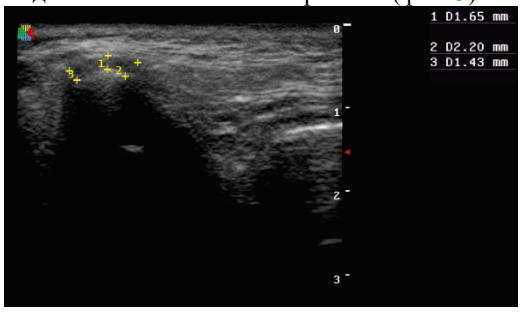
Получените данни са обработени статистически с програма SPSS for Windows, версия 22.0.0., като са приложени: дескриптивен анализ, вариационен анализ, корелационен анализ и търсене на статистическа зависимост на качествени променливи чрез $\chi 2$-критерият (chi-square) и точният критерий на Fisher (Fisher`s exact (two-tail) test).

**Резултати**

Ставният диск е разпознаваем на трансверзален срез при около ¼ (28,9%) от изследваните лица, като не се доказва съществена разлика между пациентите от експерименталната (23,3%) и контролната група (40,0%). В случаите когато ставният диск се визуализира, отчитаме и неговите размери в предната и в задната му част (фиг.2).

Повторният ехографски преглед 6 месеца след лечението с оклузални посредници позволи сравнителна оценка на данните и проследяване на настъпилите промени (фиг. 3).

***Фиг. 2.*** *Размери в предната и в задната част на ставния диск на трансверзален срез.*




***Фиг. 3.*** *Измерени съотношения между реперни точки в центална оклузия с интрорално аплициран оклузален посредник на дясна ДЧС*

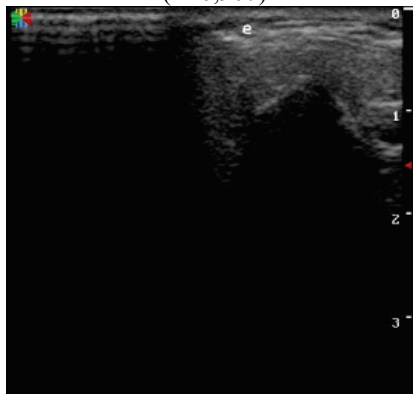
Първоначалното ултрасонографско изследване показа средна стойност от 1,05±0,21 mm в областта на точка 1. В периода на проследяване от 6 месеца се наблюдава повишаване на размерите до 1,74±0,24 mm. Установената разлика е статистически значима ($P<0,001$). Средното изменение на стойностите на точка 1 е 0,69±0,07 mm. Анализът на данните показва и наличието на силна зависимост ($r=0,955$, $P<0,001$) между промените преди и след лечението с оклузални посредници.

Средната стойност на референтна точка 2 при първоначалния преглед е 1,38±0,09 mm, като след проведено лечение с оклузални посредници отчетените размери се

повишават до 2,17±0,13 mm. Средното изменение на стойностите на референтна точка 2 за периода от 6 мес. е 0,78±0,13 mm. Установена е съществена разлика (P=0,032) и умерена зависимост (r=0,369, P<0,01) между стойностите преди и след проведеното лечение.

В областта на реперна точка 3 средната стойност преди лечението е 1,20±0,07 mm, като 6 месеца след аплицирането на оклузалните посредници се наблюдава повишение до 1,40±0,02 mm. Средното изменение за периода на проследяване е 0,20±0,07 mm. В тази точка има най-малка промяна в отчетените размери преди и след проведените лечебни мероприятия, а установената разлика не е статистически значима (P=0,907).

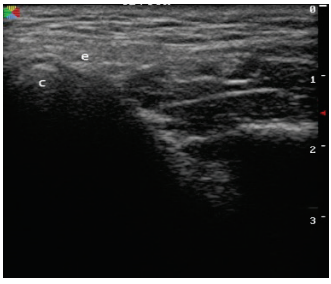
***Фиг. 5.*** *Пространствени съотношения caput mandibulae (c) – eminentia articularis (e) в хода на отваряне на устата.*



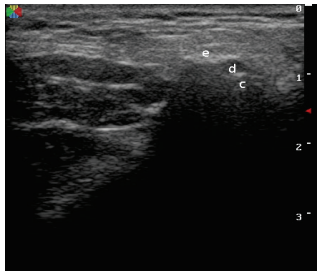

***Фиг. 6.*** *Пространствени съотношения caput mandibulae – eminentia articularis при максимално активно отваряне на устата.*

В представените ултразвукови изображения се потвърждава от установената, вследствие на клиничния функционален анализ, диагноза „частична диспозиция на ставния диск с репониране“. Фиг. 5. изобразява предното разположение на ставния диск пред ставната главичка по време на отварянето на устата. Съотношенията на комплекса ставна главичка – ставен диск са напълно възстановени при максимално отворена уста (фиг. 6). Прави впечатление, обаче, сублуксацията на ставната главичка спрямо ставния туберкул.

При 40% от пациентите от контролната група ставният диск се визуализира, което ни позволява анализ на пространствените съотношения в централна оклузия и при максимално отворена уста (фиг. 7, 8, 9).



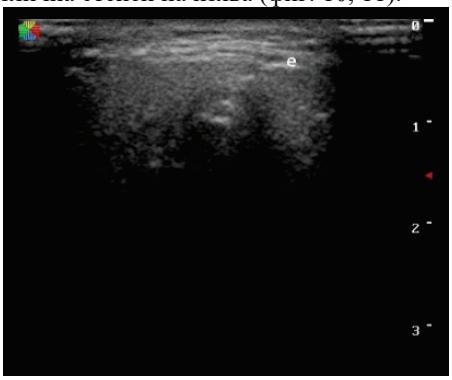

***Фиг. 7.*** *Пространствени съотношения при централна оклузия на лява ДЧС*



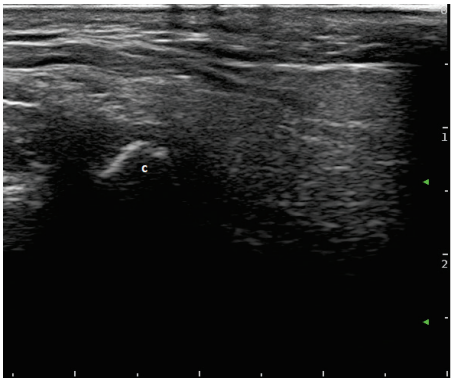

***Фиг. 8.*** *Нормално разположение на ставния диск (d-ставен диск).*

***Фиг. 9.*** *Нормални пространствени съотношения при максимално отваряне на устата.*

В 43% от случаите в експерименталната група чрез ултрасонография са визуализирани структурни изменения на ставната повърхност на caput mandibulae с различна степен на изява (фиг. 10, 11).



***Фиг. 11.*** *Пациент С. Й. 53 г. Наличие на ерозивни промени по ставната повърхност на caput mandibulae (дясна ДЧС)*



***Фиг. 12.*** *Пациент Бл. В. 46 г. Наличие на ерозивни промени на ставната повърхност на caput mandibulae (лява ДЧС)*

**Дискусия**

Получените резултати частично потвърждават работната хипотеза, че ултразвуковото изследване на ДЧС е надежден, ефективен и лесно приложим метод за диагностика на пациенти с КМД. Ултрасонографията следва бъде приложен единствено като допълнителен метод, които потвърждава клинично установените находки. Въведеният протокол с референтни точки за изследване на пространствените съотношения значително подобрява разчитането на ултразвуковите изображенията, с което се подпомага клиницист в диагностиката. Предложеният диагностичен алгоритъм за ултразвуково изследване на долночелюстните стави при пациенти с артропатии позволява обективност при сравнителен анализ на данните от поредица изследвания – от първичния преглед и последващите контролни прегледи.

**Заключение**

Получените данни потвърждават високата ефективност на оклузалните посредници за възстановяване на баланса в пространствените съотношения на долночелюстните стави. Приложението на ехографско изследване може да бъде източник на допълнителна информация и е от изключително значение за работата на клиницистите за оценка на ставно-челюстните взаимоотношения, откриването на отклонения и заболявания, тяхното проследяване и последващо лечение. Предложен е диагностичен алгоритъм улеснява разчитането на ехографските изображения и поставянето на точна и пълна диагноза. Използването на точни критерии позволява обективност при сравнителен анализ на данните от поредица изследвания.

**Признателност:**

Настоящите данни са част от разработката на научен проект №93, финансиран от Медицински университет в София, България.

**Библиография:**

1. Bag A, Gaddikeri S, Singhal A, Hardin S, Tran B, Medina J, Cure J. Imaging of the temporomandibular joint: an update. World J Radiol. 2014; 6(8): 567-582.

2. Chalkoo A, Ahmad M, Naikoo F. Magnetic resonance imaging and ultrasonography in the diagnosis of temporomandibular joint internal derangements: a comparative study. J Indian Acad Oral Med Radiol. 2015; 27(2): 198-202.
3. De Mello Junior C. Saito O, Filho H. Sonographic evaluation of temporomandibular joint internal disorders. Radiol Bras. 2011; 44(6): 355-359.
4. Dupuy-Bonafe I, Picot M, Maldonado I, Lachiche V, Granier I, Bonafe A. Internal derangement of the temporomandibular joint: is there still a place for ultrasound? Oral and Maxillofacial Radiology. 2012; 113(6): 832-840.
5. Emshoff R, Brandlmaier I, Bodner G, Rudisch A. Condylar erosion and disc displacement: detection with high-resolution ultrasonography. J Oral Maxillofac Surg. 2003; 61(8): 877–881.
6. Emshoff R, Jank S, Bertram St, Rudisch A, Bodner G. Disk displacement of the temporomandibular joint: sonography versus MR imaging. AJR. 2002; 178(6): 1557-1562.
7. Freesmeyer W, Fussnegger M, Ahlers M. Diagnostic and therapeutic – restorative procedure for masticatory dysfunctions, GMS Current Topics in Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery. 2005; 4:1-29.
8. Klatkiewicz T, Gawriolek K, Radzikowska M, Czajka-Jakubowska A. Ultrasonography in the diagnosis of Temporomandibular disorders: a meta-analysis. Med Sci Monit. 2018; 24:812-817.
9. Köneke Ch. Craniomandibuläre Dysfunktion. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Quintessenz Verlag, Berlin, 2010.
10. Li C, Su N, Yang X, Yang X, Shi Z, Li L. Ultrasonography for the detection of disc displacement of Temporomandibular Joint: A Systematic Review and Meta- Analysis. J Oral Maxillofac Surg. 2012; 70(6): 1300–1309.
11. Manfredini D, Guarda-Nardini L. Ultrasonography of the temporomandibular joint: a literature review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2009; 38(12): 1229-1236.
12. Nebeith YB, Speculand B. Ultrasonography as a diagnostic aid in temporomandibular joint dysfunction. A preliminary investigation. Int J Oral Maxillofac Surg. 1991; 20(3):182–126.
13. Sena MF, Mesquita KS, Santos FR, et al. Prevalence of temporomandibular dysfunction in children and adolescents. Rev Paul Pediatr. 2013; 31(4): 538–545.
14. Tognini F, Manfredini D, Melchiorre D, Bosco M. Comparison of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the evaluation of temporomandibular joint disc displacement. J Oral Rehabil. 2005; 32(4): 248–253.

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

# ПРОУЧВАНЕ СРЕД ВЪЗРАСТНОТО НАСЕЛЕНИЕ ОТНОСНО ПРОБЛЕМИТЕ НА ОРАЛНОТО ЗДРАВЕ

**Соня Ненчева[1], Мариета Тодорова[2], Стоянка Велинова[2]**
**[1]Катедра „Рехабилитационна и морска медицина“, Университет „Проф. д-р Асен Златаров“, Бургас**
**[2]Катедра Оперативно зъболечение и ендодонтия, Факултет по дентална медицина, Медицински университет Пловдив**

# A SURVEY OF THE PATIENTS' OPINION REGARDING THEIR ORAL HEALTH PROBLEMS

**Sonya Nencheva[1], Marieta Todorova[2], Stoyanka Velinova[2]**
**[1]Department „Rehabilitation and sea medicine“, University „Prof. dr Asen Zlatarov," Burgas, Burgas, Bulgaria**
**[2]Department of Operative dentistry and endodontics, Faculty of dental medicine, Medical university Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria**

**Abstract**

**Introduction: Demographic changes in the population have resulted in increase in life expectancy and increase in the percentage of retired adults.**

**Aim: To study patients' opinion regarding the problems of oral health.**

**Material and methods: 33 subjects completed an interview questionnaire consisting of 21 questions. The survey was conducted in a dental office in the town of Plovdiv in the period November 2019 - January 2020. Sociological and statistical methods were used. An alternative analysis was applied-indicators for relative share and graphical analysis-to visualize the data. Data processed on SPSS 19.**

**Results: Only 12.12±5.68% of the patients defined their health as "excellent" and these were men under 65. Majority (84.84±6.24%) of them think that nutrition affects the general state of health. Only a quarter of the studied do not think that proper nutrition is associated with healthy teeth.**
**Conclusions: Provision of dental treatment should be based on medical, cognitive and functional status of the patient.**

**Key words: oral health, research, elderly patients**

Както броят, така и процентното отношение на възрастното население, дефинирано като хора над 60 години, в световен мащаб нарастват. През 2002г. е имало 605 милиона възрастни хора в света, близо 400 милиона от тях, живеещи в страни с нисък доход на глава от населението. През 2025г. се очаква броят на възрастните индивиди да достигне 1.2 милиард, като около 840 милиона ще бъдат в страните с нисък доход(WHO-website).

Демографските промени на населението доведоха до увеличаване на продължителността на живота и процентът на хората в пенсионна възраст.

Според геронтологията стареенето бива *естествено* (физиологично) и *преждевременно* (патологично). Стареят всички органи и системи. Първо се засягат кожа, сетива, нервна, дихателна, ССС, а после и останалите. Метаболизмът се забавя, забавят се усвояването и преработката на хранителни вещества и отстраняването на токсините. Организмът преминава към друго ниво на хомеостаза. Отслабват условните, безусловните рефлекси, задръжните процеси също. Възстановяването става вече по-бавно. Адаптацията към всичко ново и различно е бавна и продължителна. Затова внезапните промени са стрес за застаряващия организъм. Гериатрията е специалността в медицината, изучваща особеностите при възникване и протичане на различните заболявания при възрастните. (Topuzov, 2009)

Денталното здраве при възрастните пациенти е тяхна основна нужда. С напредването на възрастта, омаломощяването на пациентите и ограничената им подвижност обаче, то все повече се неглижира. Най-честите орални проблеми сред населението в пенсионна възраст са: загубата на зъби, кариеса, гингивитите, пародонтитите, ксеростомията, оралните лезии. Лошото орално здраве се определя като рисков фактор за обща дехидратация и недохранване, както и за редица системни заболявания като-пневмония, ставни инфекции, кардиоваскуларни заболявания, лош гликемичен контрол при диабет I и II тип.(Eman Shokry,2018). От друга страна, наличието на системни заболявания, които повлияват способността на пациентите на поддържат оралната си хигиена и здраве, може да бъде свързано и с появата на определени орални заболявания(Razak, 2014).

Участие в проучването взеха 33 пациенти, във възрастта от 60 до 89 години. Прави впечатление, че обръщаемостта към стоматологична помощ е от образовани хора: 96.97±2.98%.

Проучено беше мнението относно цялостното им здравословно състояние (Таблица 1).

**Оценка на цялостното здравословно състояние**

**Таблица 1.**

| Години | Оценка на здравето | | | | | | | | | | | | Общо | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | отлично | | | много добро | | | добро | | | лошо | | | | |
| | n | % | Sp | n | % | Sp | n | % | Sp | n | % | Sp | n | % |
| **До 65 г.** | 4 | 12.12 | 5.68 | 5 | 15.15 | 6.24 | 2 | 6.06 | 4.15 | - | - | - | 11 | 33.33 |
| **66 – 74** | - | - | - | 2 | 6.06 | 4.15 | 8 | 24.24 | 7.46 | 5 | 15.15 | 6.24 | 15 | 45.45 |
| **75 – 89** | - | - | - | - | - | - | 6 | 18.18 | 6.71 | 1 | 3.03 | - | 7 | 21.21 |
| **Общо** | **4** | **12.12** | **5.68** | **7** | **21.21** | **7.12** | **16** | **48.48** | **8.70** | **6** | **18.18** | **6.71** | **33** | **100.00** |

Почти половината възрастни дават „добра“ оценка на здравето си. Едва 12±5.68% от анкетираните определят здравето си като „отлично“. Забелязва се, че това са пациентите

във възрастта до 65 г., които все още не са в социална изолация и имат по-голямо самочувствие.
Няколко доклада показват, че използването на професионални услуги по дентална медицина сред възрастното население е слабо, особено сред пациентите в неравностойно социално-икономическо положение(Petersen, 1995). Това е в контраст с нашия резултат, при който повече от половината участници (54.55±8.67%), при наличие на болка търсят помощ от стоматолог в рамките на 2-3 дни. Налице е много добра здравна култура.

Във връзка с общото здравословно състояние, бяха проучени нагласите на пациентите относно това дали храненето има принос за общото здраве и с каква тежест (Таблица 2).

Според третата възрастова група (75-89 г.), няма нито един участник, който да смята, че храненето не влияе върху здравето.

**Влияние на храненето върху общото здравословно състояние**

**Таблица 2.**

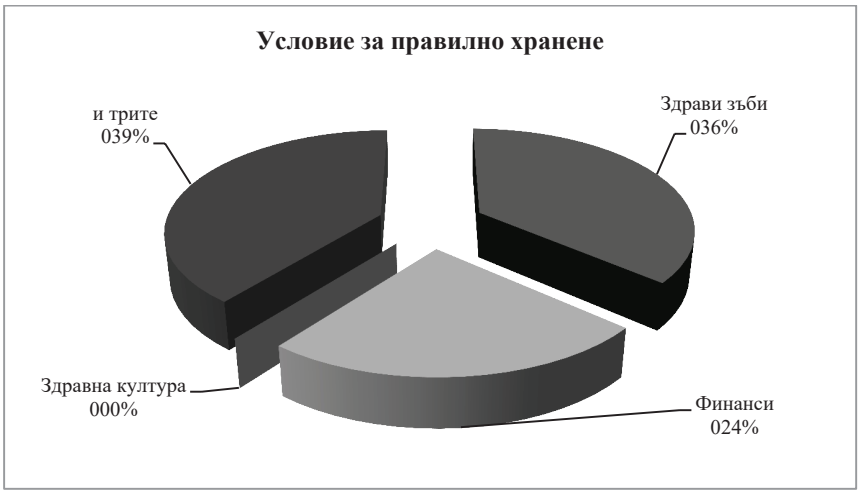
| Години | Влияе ли храненето на общото здраве? | | | | | | | | | Общо | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Да | | | В известна степен | | | Не | | | | |
| | n | % | Sp | n | % | Sp | n | % | Sp | n | % |
| **До 65 г.** | 6 | 18.18 | 6.71 | 2 | 6.06 | 4.15 | 3 | 9.09 | 5.00 | 11 | 33.33 |
| **66 – 74** | 11 | 33.33 | 8.21 | 2 | 6.06 | 4.15 | 2 | 6.06 | 4.15 | 15 | 45.45 |
| **75 – 89** | 4 | 12.12 | 5.68 | 3 | 9.09 | 5.00 | - | - | - | 7 | 21.21 |
| **Общо** | **21** | **63.64** | **8.37** | **7** | **21.21** | **7.12** | **5** | **15.15** | **6.24** | **33** | **100.00** |

По-възрастните, във възрастовия интервал 75-89 години смятат, че храненето е много важно за общото здраве. Докато по-младите пациенти смятат, че храненето не е единствен показател.

За да се осигури добро и здравословно хранене са необходими редица условия. Според 75.76±7.46% от изследваните едно от най-важните е наличието на здрави зъби (Диаграма 1).

**Разпределение на контингента според отговорите на въпроса: „Какво е необходимо за правилното хранене?“**

**Диаграма 1.**




Здрави зъби се оказа, че имат по-малко от половината участници (45.45±8.67%), като 53.33±12.88% са във възрастовата група до 65 г.

Храненето и устната хигиена са част от дейностите в ежедневния живот. (Katz, 2004) Те са толкова важни, колкото придвижването, съблачането-облачането, тоалета и други, които помагат на възрастните да се чувстват независими. Способността да се поддържат тези дейности е важна характеристика за добрия начин на живот при възрастните и стари хора.

1. www.who.int/nutrition/topics/ageing/en/
2. Топузов И. Ерготерапия-втора част, РИК Симел, София 2009
3. Eman Shokry Abd–Allah, Mohammed Rehab Adelb, Abo El-seoud Amany Rashad, Educational program to improve quality of life among elderly regarding oral health Future Dental Journal 4(2018) 211-215
4. Razak PA, Richard KM, Thankachan RP, Hafiz KA, Kumar KN, Sameer KM. Geriatric oral health: a review article. J Int Oral Health. 2014;6(6):110-116.
5. Petersen PE, Holst D. Utilization of dental health services. In: Cohen L, Gift HC, (Editors). Disease Prevention and Oral Health Promotion. Copenhagen: Munksgaard; 1995
6. The Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL). The Hartford Institute for Geriatric Nursing, Division of Nursing, New York University. (Cited 2004, December 12)

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

# ПРОБЛЕМИ В ОРАЛНОТО ЗДРАВЕ НА ВЪЗРАСТНОТО НАСЕЛЕНИЕ ОТ ГЛЕДНА ТОЧКА НА ЕРГОТЕРАПИЯТА-ЧАСТ 1

**Мариета Тодорова[1], Соня Ненчева[2], Стоянка Велинова[1], Веселина Тодорова[1]**

**[1]Катедра Оперативно зъболечение и ендодонтия, Факултет по дентална медицина, Медицински университет Пловдив**

**[2]Катедра „Рехабилитационна и морска медицина“, Университет „Проф. д-р Асен Златаров“, Бургас**

# PROBLEMS OF ORAL HEALTH OF ELDERLY PATIENTS IN TERMS OF OCCUPATIONAL THERAPY

**Marieta Todorova[1], Sonya Nencheva[2], Stoyanka Velinova[1], Veselina Todorova[1]**

**[1]Department of Operative dentistry and endodontics, Faculty of dental medicine, Medical university Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria**

**[2]Department „Rehabilitation and sea medicine“, University „Prof. dr Asen Zlatarov”, Burgas, Bulgaria**

## Abstract

**Introduction: Dental health of the elderly is their basic need. The most common oral problems of people at retirement age are: loss of teeth, caries, periodontal diseases, xerostomia, oral lesions.**

**Aim: To present the problems of oral health of elderly people in terms of occupational therapy.**

**Material and methods: A review of the available and accessible scientific literature from the recent 20 years is conducted regarding oral pathology of the elderly patients and the development of occupational therapy.**

**Results: Changes in oral health, associated with advanced age, are discussed. Treatment guidelines for elderly patients with specific disabilities are given.**

**Conclusions: Aging is associated with physiological changes, systemic health issues, reduced physical activity and increased intake of medicines. Multidisciplinary approach in treatment plan determination and maintenance of optimum oral health is necessary.**

**Key words: elderly patients, occupational therapy, oral health**

Според СЗО годишно населението на Земята се увеличава с 1.7% , докато населението над 65 години с 2.5%.С най-бързи темпове нараства популацията на хората над 80 годишна възраст(Razak, 2014).

Оралното здраве е ключов индикатор за цялостното здраве, благополучие и качество на живот на индивида. Според СЗО то се дефинира като „състояние, при което отсъстват: хронична болка в устата и лицето, рак на устната кухина или гърлото, орални инфекции и

рани, пародонтални заболявания, кариес, загуба на зъби и други заболявания и нарушения, които да ограничат способността на индивида да отхапва, да дъвче, да се усмихва, да говори, както и да намалят психо-социалното му благосъстояние“(WHO-website).
Според определението на (AOTA) Ерготерапията работи с индивиди, които са с физически увреждания или заболявания, психологически разстройства, болести на развитието или обучението, а също със стари, бедни и културно изостанали хора. Ерготерапията е част от образователната ни система. Тя е сравнително млада специалност, част от здравното обслужване (ЗО)(Топузов, 2007). В началото на 21 век България е една от малкото страни в света и в Европа, в които ерготерапията не е позната като професия. В Медицинските университети в София и Плевен през учебната 2005/2006 г. стартира първият випуск студенти в бакалавърска програма по специалността „Медицинска рехабилитация и ерготерапия”. През 2006 г. е приет първият випуск ерготерапевти към Русенски университет „Ангел Кънчев”, а на 02.10.2009 г. е учредена Асоциацията на българските ерготерапевти (АБЕТ). От май 2012 г. е редовен член на Съюза на ерготерапевтите за европейските страни**,** а от юни 2014 г. - пълноправен член и на Световната федерация на ерготерапевите(ABET-website)

**Орален статус в напреднала възраст**

Устната кухина играе ключова роля в два основни процеса: началният етап на храненето и говорът. Всички проблеми свързани с възрастта и заболяванията, трябва да се разглеждат от гледна точка на ефекта им върху тези две основни функции. Устната кухина е развила специализирани тъкани, свързани с тези процеси. Зъбите и техните зъбодържащи структури, наречени пародонт както и дъвкателните мускули и езикът, участват в подготовката на храната за гълтане. Слюнката участва освен в процеса на храносмилане, така и в лубрикацията и предпазването на оралните тъкани. Клиницистите е необходимо да познават естествените процеси на стареене на зъбните структури, с цел превенция на заболяванията в устната кухина(Papas, 1991).

**Промени в ТЗТ и пулпата, свързани с напредване на възрастта**

Абразията и атрицията повлияват формата на зъбите. Променените повърхностни структури отразяват светлината по различен начин, което води до промяна на наблюдавания цвят. Промените в дентина, както количествени, така и качествени, също водят до прогресираща загуба на транспарентността. Пигментацията на анатомичните дефекти, корозионните продукти и незадоволителната орална хигиена, също могат да променят цвета на зъбите(Papas, 1991).

Всички промени в емайла се дължат на механизмите на йонен обмен. Емайлът става по-слабо пропусклив и вероятно по-крехък с възрастта. Увеличава се азотното съдържание. Повишава се органичното съдържание, вероятно поради запълването на пукнатините с органичен материал. Главните възрастово-зависими промени които се осъществяват в дентина са: образуване на физиологичен третичен дентин и постепенна обтурация на дентиновите тубули т.е. образуване на склеротичен дентин. Циментът очевидно продължава да се отлага през целия живот, но скоростта му на образуване намалява с възрастта(Razak, 2014).

Зъбната пулпа при по-възрастни индивиди се различава по структура от тази при по-млади. Тя е по-богата на влакна, по-бедна на клетки и е намалена по обем. Кръвоснабдяването, включително в богатият плексус на капилярните бримки в субодонтогенния регион, е значително намалено. Тези промени са важни, т.к. не може да се очаква пулпата при възрастните индивиди да има същия репаративен капацитет, както при по-младите индивиди. Електронна микроскопия показва загуба и дегенерация както на миелинизирани, така и на немиелинизирани нервни влакна, което афектира върху оздравителната способност на пулпата(Razak, 2014).

Пулпните калцификати нарастват по честота, брой и размер. С напредването на възрастта се наблюдават по-често дифузни калцификати и стеснени коренови канали.

Възрастовите промени в морфологията на зъбите водят до важни клинични последици, т.к. могат да повлияят възстановителното лечение и репаративния отговор на организма(Razak, 2014).

**Промени в структурите на лицево-челюстния апарат с напредване на възрастта**

С напредване на възрастта настъпва прогресираща атрофия на дъвкателната, букалната и лабиална мускулатура. При пациентите с протези, обаче този процес често е ускорен. Атрофията на дъвкателната мускулатура може значително да намали ефективността на дъвчене, което не може достатъчно адекватно да бъде подобрено чрез протетично лечение. Въпреки това, се налага пациентът да бъде посъветван да се храни с по-лесни за дъвчене храни(Razak, 2014)

Намалената функция на слюнчените жлези обикновено се асоциира с възрастта. Наличието на слюнка предпазва устната кухина, горните въздухоносни пътища и храносмилателния тракт и улеснява множество сензоромоторни феномени. Липсата на слюнка води до множество вредни последици за индивида. С напредването на възрастта се наблюдава атрофия на ацинарната тъкан, пролиферация на дукталните елементи и някои дегенеративни промени както в големите, така и в малките слюнчени жлези. Въпреки това обаче, е трудно да се направи генерален извод относно количеството отделена слюнка. Изглежда, че намаленото слюноотделяне не е задължителна находка при здрави възрастни индивиди. Тези функционални наблюдения са в контраст с морфологичните изменения в жлезите при възрастните индивиди. Едно от предполагаемите обяснения за това е, че жлезите притежават функционален резервен капацитет, който им позволява да поддържат слюноотделянето през целия живот(Vissink, 1996). Два от главните орални проблеми при възрастното население, а именно- ксеростомията и кариеса се дължат точно на намаленото слюноотделяне.

**Промени в оралната мукоза**

Оралната лигавица изпълнява основна защитна функция за организма. Намаляването на бариерната й функция излага индивида на безброй патогени и химикали, които влизат в устната кухина по време на ежедневните дейности. И двата хистологични слоя-епител и съединителна тъкан имат важни защитни функции. С възрастта, устната лигавица става все по-тънка, по-гладка, придобива сатенен и едематозен вид, губи еластичността си. Езикът се

изглажда с намаляването на филиформените папили. Образуват се сублингвални варици. С напредване на възрастта се засилва податливостта към различни патогени като Candida albicans и се наблюдава протрахирано зарастване на раните(Razak, 2014). Допълнително усложнение при оценяването на лигавичния статус се явява използването на протези, които при неправилно поддържане могат да променят целостта на мукозата.

**Проблеми, свързани с напредване на възрастта, от гледна точка на ерготерапията**

Ксеростомията е един от съществените проблеми, асоциирани с напредването на възрастта. Тя е често срещана сред населението от „третата възраст“ с разпространение около 12-28%, нарастващо до 40-60% сред пациентите в институции. Сухотата в устата причинява сериозни проблеми на оралните тъкани: увеличаване честотата на кариесите и гингивитите, затруднение при дъвчене, преглъщане, говор, промяна във вкусовите усещания и т.н. Като най-честата причина за ксеростомията се посочва приемът на медикаменти т. к. повече от 400 от тях водят до сухота в устата, а тези пациенти приемат по няколко медикамента(Paredes-Rodríguez, 2016).

**Пародонтални заболявания при възрастното население**

Няколко епидемиологични проучвания са установили, че разпространението и тежестта на пародонталните заболявания се увеличават с възрастта. По-значителното натрупване на плака може да се дължи, отчасти на по-голямата площ за задържането ѝ, поради гингивална рецесия. Освен това, откритият цимент на повърхността на корена и зъбният емайл представляват два различни вида ТЗТ, с различни повърхностни характеристики, които могат да повлияят на скоростта на образуване на плака по различен начин. Разликите в хранителните навици, повишеният поток на гингивалния ексудат от възпалената гингива и вероятните възрастови изменения в слюнчената секреция, могат да променят условията за растеж и размножаване на плаковите микроорганизми (Razak,2014).

1. Razak PA, Richard KM, Thankachan RP, Hafiz KA, Kumar KN, Sameer KM. Geriatric oral health: a review article. J Int Oral Health. 2014;6(6):110-116.
2. www.who.int/nutrition/topics/ageing/en/
3. Topuzov I. Ерготерапия-първа част, РИК Симел, София 2007.
4. www.abet-bg.org
5. Papas AS, Niessen LC, Chauncey HH. Geriatric Dentistry – Aging and Oral Health. St. Louis: Mosby Yearbook; 1991.
6. Vissink A, Spijkervet FK, Amerongen VA. Aging and saliva: A review of the literature. Spec Care Dentist 1996;16(3):95-103.
7. Paredes-Rodríguez VM, Torrijos-Gómez G, González-Serrano J, López-Pintor-Muñoz RM, López-Bermejo MÁ, Hernández-Vallejo G. Quality of life and oral health in elderly. *J Clin Exp Dent*. 2016;8(5): e590-e596. Published 2016 Dec 1. doi:10.4317/jced.53317

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

# ПРОБЛЕМИ В ОРАЛНОТО ЗДРАВЕ НА ВЪЗРАСТНОТО НАСЕЛЕНИЕ ОТ ГЛЕДНА ТОЧКА НА ЕРГОТЕРАПИЯТА-ЧАСТ 2

**Мариета Тодорова[1], Соня Ненчева[2], Стоянка Велинова[1], Веселина Тодорова[1]**

**[1]Катедра Оперативно зъболечение и ендодонтия, Факултет по дентална медицина, Медицински университет Пловдив**

**[2]Катедра „Рехабилитационна и морска медицина“, Университет „Проф. д-р Асен Златаров“, Бургас**

# PROBLEMS OF ORAL HEALTH OF ELDERLY PATIENTS IN TERMS OF OCCUPATIONAL THERAPY

**Marieta Todorova[1], Sonya Nencheva[2], Stoyanka Velinova[1], Veselina Todorova[1]**

**[1]Department of Operative dentistry and endodontics, Faculty of dental medicine, Medical university Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria**

**[2]Department „Rehabilitation and sea medicine“, University „Prof. dr Asen Zlatarov”, Burgas, Bulgaria**

Редица дейности от ежедневието изглеждат лесни и незначителни, когато хората са в добро здраве, но когато е налице здравословен проблем, те стават неизпълними. Важно е лошият функционален статус да бъде оценен, а това става чрез оценка на индивидуалните възможности за изпълнение на т. нар. основни дейности от ежедневния живот (activity of daily life – ADL) и инструментални дейности от ежедневния живот (instrumental activity of daily life – IADL). Според Katz, ADL включват:

- Къпане
- Обличане – събличане
- Тоалет
- Придвижване
- Континенция
- Хранене(Katz,2004)

Проблемите, свързани с храненето и хигиената се отнасят към основните ежедневни дейности.

**Хранене**

Пълноценното хранене е жизненоважен фактор за поддържането на добро здраве и благополучие на възрастните индивиди. Проблемите в устната кухина могат да доведат до лоши хранителни навици. Болката и разклатените зъби, неадекватните протезни конструкции, липсващите зъби могат да станат причина за намалено желание и способност

за хранене, затруднения в дъвченето и нарушения във вкусовите възприятия(Razak, 2014). Въпреки че, ефективността на дъвчене и хранителният статус се подобряват с адекватното протезиране с частични или тотални протези, дъвкателният акт е по-слабо ефективен, в сравнение с този при естественото съзъбие. Състоянието на съзъбието допринася за промени в диетичния режим- набляга са на меки, лесни за сдъвкване храни, които често са с високо съдържание на ферментиращи въглехидрати, които от своя страна могат да са предпоставка за развитие на кариес(Soini, 2003).

Калорийните нужди обикновено намаляват с напредване на възрастта, поради забавянето на метаболизма, намаляването на мускулната маса и на двигателната активност. Апетитът и количеството приета храна също може да намалеят, което води до недостатъчен калориен прием и често до недостиг на калций, желязо и цинк, с по-голяма честота срещан при жените. Дневният калориен прием при лица на 80 год. трябва да бъде около 1900 kcal., а протеиновият прием трябва да е 0.97 g/kg тегло. При пациенти с възпалителни или некротични процеси в тялото обаче, протеиновият прием трябва да се увеличи. Дневните дози на витамини при възрастното и при по-младото население са сходни. Въпреки това, обаче пациентите от „третата възраст“ страдат по-често от дефицит на вит.D, дължащ се на ограниченото излагане на слънце. Други важни микроелементи са аскорбиновата киселина, желязото и калият(Soini,2003).

**Хигиена**

Предпочитаният метод на четкане е този на Бас. Пациентите с гингивални рецесии трябва да бъдат инструктирани да спазват някои предпазни мерки, за да се избегне задълбочаването на рецесията или циментната абразия. Тези мерки включват: използването на най-меките четки за зъби, четкане на зъбите без прилагане на голям натиск, модификация на метода на четкане. Акумулирането на плака при възрастните индивиди е увеличено поради наличието на възстановявания, липсващи зъби и гингивални рецесии. Носенето на подвижни протезни конструкции също води до натрупване на по-голямо количество плака. Употребата на хлорхексидинови разтвори за уста има разнообразни показания. Хлорсексидинът е показан основно при гингивити, ефективен е срещу много от плакообразуващите микроорганизми, като така подпомага пациентите в усилията им при механичното почистване с четка и паста(Razak,2014).

**Плаков контрол при пациенти с ограничения**

**1. Пациенти с физически ограничения/ загуба на движения**

Много възрастни хора са възпрепятствани в усилията им за ефективно изпълнение на процедурите за контрол на плаката от физически увреждания, които водят до липса на сръчност или нарушен обем от движения на ръцете. Остеоартритът или ревматоидният артрит на ръката, пръстите, лакътя, рамото и/или врата могат да повлияят на поддържането на добра орална хигиена у дома. При такива пациенти плаковият контрол може да се осъществи по-успешно чрез употребата на електрически четки за зъби(ADA-website). Те имат по-големи, удобни и по-лесни за хващане дръжки. Основното им предимство е, че се задвижват от мотор, като по този начин изискват малко или почти никакво движение на ръката и китката. Така отпада и необходимостта от постоянни изчеткващи движения с ръката. Някои устройства са проектирани по такъв начин, че спират работа при прилагане на прекалено голямо налягане(Razak, 2014).

Използването на държатели за интердентални конци, както и интердентални четки подпомага почистването на интерденталните пространства. Увеличаването на честотата на

прегледите и професионалното почистване могат да осигурят на възрастните пациенти с физически ограничения по-доброто поддържане на оралната хигиена(ADA-website).

**2. Пациенти със сензорни нарушения**

**Пациенти със слухови нарушения**

Съвети при комуникация с пациенти с намален или загубен слух:

- При пациенти, които четат по устните, лекарят по дентална медицина трябва да се обърне с лице към пациента, да говори ясно и естествено, да се увери, че устните му са видими(маха се маската). Трябва да е на нивото на очите на пациента.
- Привличане вниманието на пациента става, чрез леко докосване преди започване на говоренето. Да се избягва терминологията. Да се използват писмени инструкции и изражения на лицето.
- Пациентът трябва да се информира преди използването на денталното оборудване или когато то се сменя, което ще доведе до промяна в усещанията му, напр. при промяна във вибрациите при използването на турбинен или бавнооборотен наконечник.
- При пациенти със слухови апарати, трябва да се минимализира фоновия шум. Трябва да се избягват внезапни шумове и поставяне на ръцете в близост до слуховия апарат. Пациентите може да поискат да коригират или да изключат апарата по време на лечението.
- Писмени и илюстрирани материали и уеб сайтове могат да бъдат ползвани за обясняване на информацията, процедурите и следоперативните инструкции(Yellowitz,2016).

**Пациенти със зрителни нарушения**

Свързаните с възрастта зрителни увреждания, като катаракта, глаукома или пресбиопия, могат да намалят способността на пациента да обработва невербалните разговорни сигнали. Следните стратегии(Yellowitz, 2016) могат да помогнат на възрастните хора с увредено зрение в денталния кабинет:

- Списания с едър шрифт в чакалнята
- Добро осветление в денталния кабинет и допълнително осветление на местата, на които се попълват документи
- Монтиране на щори, които да намалят отблясъците на светлината
- Контрастиращи цветове на дръжките на вратите, рафтовете за кърпи и стъпалата на стълбите

3**. Пациенти с когнитивни нарушения**

Пациентите с тежки когнитивни разстройства, включително деменция, са изложени на повишен риск от кариес, пародонтити и инфекции на устната кухина, поради намалената си способност да поддържат орална хигиена в домашни условия(Yellowitz, 2016). Обучението на личния асистент, както и на пациента е важна част от превенцията и контрола на денталните заболявания(Yellowitz, 2014). Препоръчва се броят на хората, разсейващите фактори и шумът в кабинета да бъдат сведени до минимум, когато се работи на пациент с деменция, въпреки че доверен болногледач в стаята може да осигури спокойствие за пациента(Stein, 2014). Невербалната комуникация с такива пациенти е особено важна-лекарят по дентална медицина трябва да се усмихва и да осъществи зрителен контакт. Тъй като пациентът с когнитивни ограничения може да се претовари с информация лесно, инструкциите трябва да са прости и изреченията кратки(Stein, 2014).

Пациентите с естествено съзъбие трябва да бъдат насърчавани да мият зъбите си два или повече пъти дневно, като се обмисли употребата на електрическа четка за зъби. При

пациенти със сменяеми конструкции, протезите трябва да се свалят, инспектират и почистят преди лягане и да се поставят отново на сутринта(Yellowitz, 2016).

**Заключение**

Демографските промени на населението в световен мащаб доведоха до увеличаване на продължителността на живота с постепенно увеличаване на процента на хората в пенсионна възраст. Остаряването е свързано с физиологични промени, системни здравословни проблеми(физически и психически), намалена физическа активност и повишен прием на лекарства. Осигуряването на дентална помощ на възрастните пациенти трябва да бъда базирано въз основа на медицинския, когнитивен и функционален статус на пациента(Talwar,2013). Като се вземат в предвид специалните нужди на възрастните хора е необходим мултидисциплинарен подход при определянето на плана на лечение и поддържането на оптимално орално здраве.

1. The Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL). The Hartford Institute of Geriatric Nursing, Division of Nirsing, New York University (Cited 2004, December 12).
2. Razak PA, Richard KM, Thankachan RP, Hafiz KA, Kumar KN, Sameer KM. Geriatric oral health: a review article. J Int Oral Health. 2014;6(6):110-116.
3. Soini H, Routasalo P, Lauri S, Ainamo A. Oral and nutritional status in frail elderly. Spec Care Dentist 2003; 23:209-15
4. https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/aging-and-dental-health
5. Yellowitz JA. Geriatric health and functional issues. In: Patton LL, Glick M, editors. The ADA Practical Guide to Patients with Medical Conditions. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2016. p. 405-22.
6. Yellowitz JA, Schneiderman MT. Elder's oral health crisis. J Evid Based Dent Pract 2014;14 Suppl:191-200.9. Stein PS, Aalboe JA, Savage MW, Scott AM. Strategies for communicating with older dental patients. J Am Dent Assoc 2014;145(2):159-64.
7. Talwar, Manjit & Malik, Gaurav. (2013). Oral health considerations for the elderly – problems and management strategies. Indian Journal of Dentistry. 4. 145–151. 10.1016/j.ijd.2011.08.001.

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

# МЕТОДИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НАЧАЛЕН АПРОКСИМАЛЕН КАРИЕС ИЗПОЛЗВАНИ ОТ БЪЛГАРСКИТЕ ЛЕКАРИ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА

**Веселина Тодорова, Иван Филипов**
**Медицински Университет Пловдив, Факултет по Дентална Медицина, Катедра Оперативно Зъболечение и Ендодонтия**

# METHODS FOR TREATMENT OF EARLY PROXIMAL CARIES USED BY BULGARIAN DENTISTS

**Veselina Todorova, Ivan Filipov**
**Medical University Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Operative Dentistry and Endodontics**

**Abstract**

Current scientific evidence supports noninvasive/nonrestorative treatment of early caries lesions: those confined to enamel or reaching the dentino-enamel junction. The aim of the study was to find out which methods for early proximal caries treatment are most used by the Bulgarian dentists. Materials and methods. A survey was conducted amongst 200 members of the Bulgarian Dental Union during different scientific events. Results. More than 80% of the Bulgarian dentists would intervene operatively proximal caries in enamel. The majority of them would place a minimally-invasive obturation on an early caries lesion; 48,5% would give their patients recommendations for improving oral hygiene and diet, 28% would apply remineralization therapy, 17,5% would place a conventional (classical) restoration. Very few dental doctors would seal early proximal caries lesions (8,5% would seal with dental adhesive and 5% would infiltrate with resin).Conclusion. A significant number of dentists would intervene invasively on early proximal caries lesions where evidence and clinical recommendations indicate a less invasive approach. The method of caries infiltration is not well-known by the Bulgarian dentists.

Key words: early proximal caries, methods for treatment, Bulgarian dentists

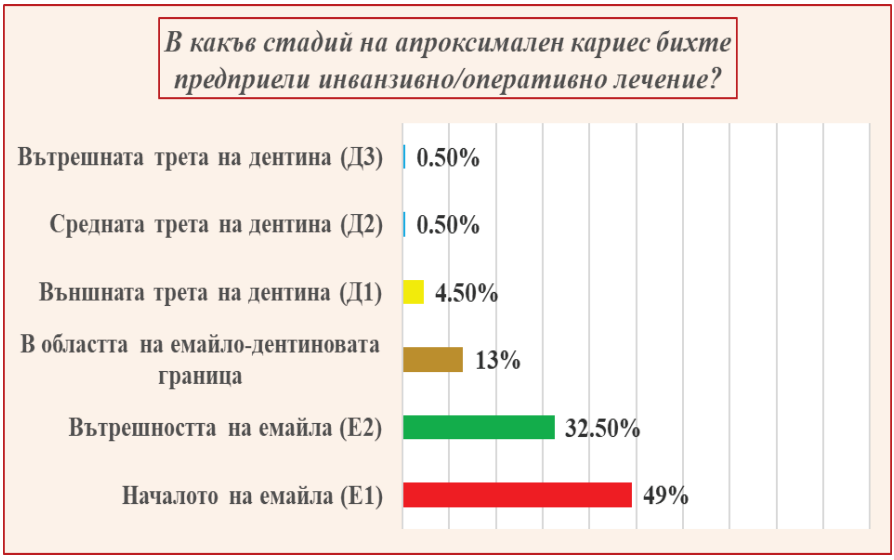
**Въведение:** В съвременен аспект нивото на науни познания за същността на зъбния кариес налага неоперативно/неинвазивно лечение на некавитирани кариозни лезии. Състоянието на апроксималните повърхности трудно може да бъде оценено поради затруднения достъп, затова решението за лечение най-често се взема на базата на рентгенографската дълбочина на кариеса. Целта на настоящето анкетно проучване е да се установи при какви диагностични прагове предприемат оперативно лечение българските

лекари по дентална медицина и какви методи за лечение прилагат при начален апроксимален кариес.

**Цел:** Да се проучи отношението на българските лекари по дентална медицина към прилагане на методите и средствата за лечение на начален апроксимален кариес и тяхната запознатост с проблема.

**Материали и методи:** Извършено е срезово проучване с помощта на анонимна анкетна карта, попълнен от 200 редовни членове на Районна колегия Пловдив към БЗС, присъствали на ежегодни научни форуми, организирани от БЗС в периода ноември 2018 г – април 2019 г. Признаци на наблюдение са пол, възраст, стаж, специалност, данни за практиките, избор на метод за лечение на апроксимален кариес. Анализът на данните е извършен със статистическа програма IBM SPSS, версия 26 (2018), специализираната програма за медицински анализи MedCalc версия 19.0.7 (2019) и статистическата програмата Minitab версия 18.1 (2017). Резултатите са интерпретирани като статистически значими при $p < 0.5$. Използвани са т-тест за независими извадки за съпоставка на две групи, честотен анализ на качествени променливи – абсолютни и относителни честоти, представени като числови стойности (n) и като относителен дял (%) и тест на Фишер за съпоставка на пропорции.

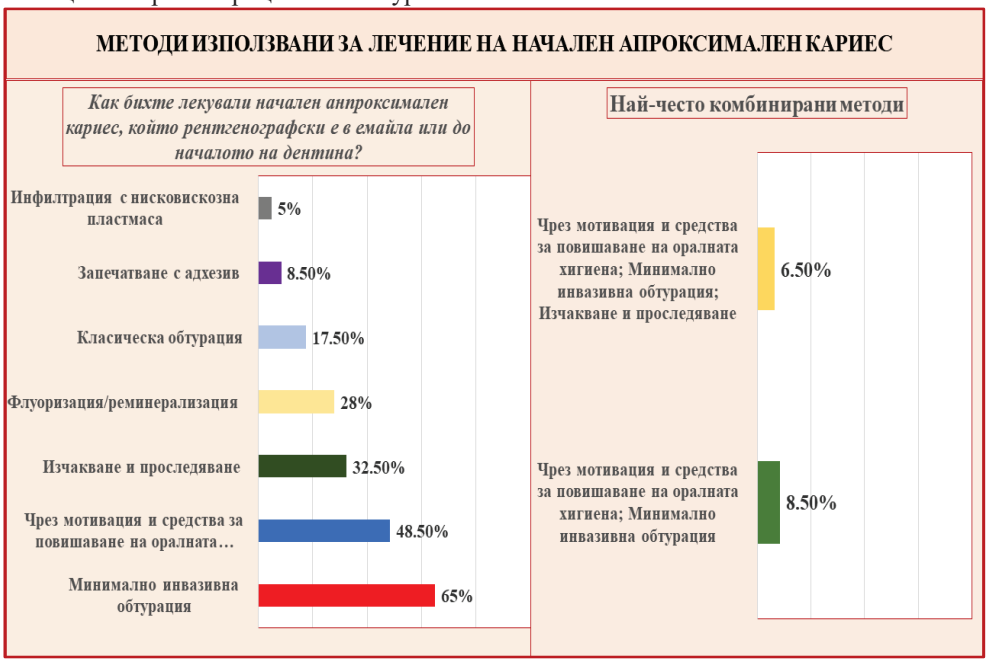
**Резултати и обсъждане:** Анкетата е коректно попълнена от 200 участника, между които 115 жени (57.5%) и 85 мъже (42.5%). Средната възраст на участниците в анкетата е 43.68±12.23 години, с диапазон между 25 и 80 години. 18 (9%) от анкетираните са завършили образованието си във ФДМ София и останалите 182 (91%) във ФДМ Пловдив. Средният трудов стаж на участниците в анкетата е 18.46±12.52 години, с диапазон между 0 и 53 години. 120 (60%) от анкетираните са посочили, че нямат придобита специалност, а останалите 80 (40%) имат.



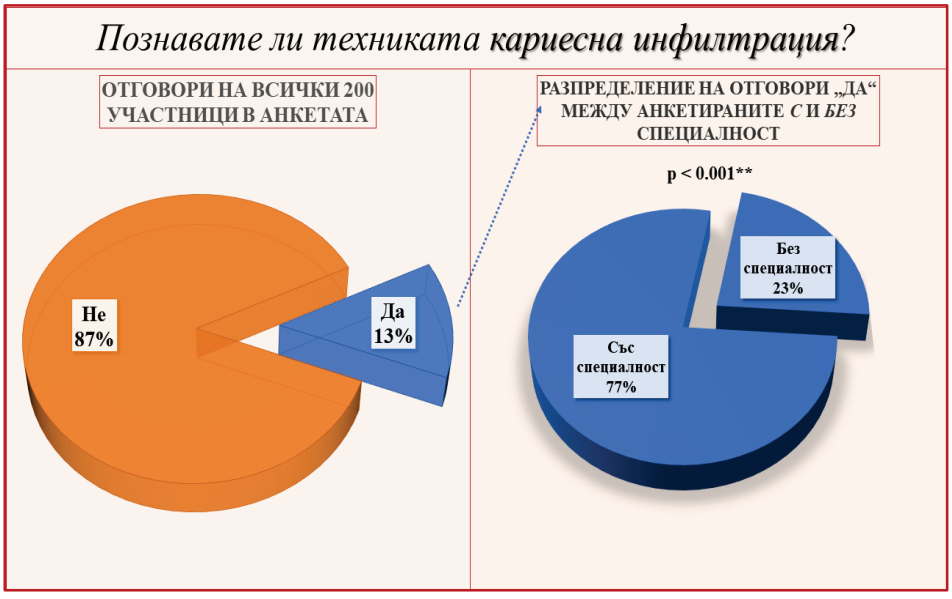

**Фигура 1**. Разпределение на отговорите на въпроса: „В какъв стадий от развитието на апроксимален кариес, диагностициран рентгенографски, бихте предприели инвазивно/оперативно (вкл. минимално инвазивно) лечение?“

Целта на следващия въпрос е да проучи как анкетираните лекуват начален апроксимален кариес, който рентгенографски е в емайла или до началото на дентина. Резултатите са

обобщени в брой и процент на Фигура 2.




**Фигура 2**. Методи, прилагани от анкетираните за лечение на начален апроксимален кариес
Отговорите на последния въпрос са обобщени на фигура 3.




**Фигура 3 .** Запознатост на анкетираните с техниката кариесна инфилтрация

В съвременен аспект експертното мнение на водещите специалисти в областта счита възстановителните интервенции на некавитирани лезии за напълно неподходящо лечение (FDI policy statement, 2009). Съществуват множество научни проучвания и резултати на

основата на доказателства, че емайловите лезии, които не са кавитирани могат да бъдат стационирани чрез правилно назначено реминерализиращо лечение, обучение на пациента за оралната хигиена и диетата и чрез някои микро-инвазивни техники (Mejare, 1999; Schwendike, 2018; Meyer-Lueckel, 2013). Проучвания доказват, че апроксимални лезии, които рентгенографски се намират във външната половина на емайла, почти не са кавитирани. Лезии, които са във вътрешността на емайла са кавитирани в 10% от случаите, те. кариесът в емайла много рядко е кавитиран. Апроксимални лезии, рентгенографски отчетени до външната трета в дентина показват кавитация в около 1/3 от случаите, което означава, че другите 2/3 могат да бъдат лекувани неоперативно (Mejare, 1999; Meyer-Lueckel, 2013).

Проучвания върху възстановителните прагове при лекарите по дентална медицина показва значителни различия (Domėjean-Orliaguet, 2004; Ghasemi, 2008; Mejare, 2004; Signon, 2018). За съжаление, в България ЛДМ са силно инвазивно настроени. В настоящата анкета 49% биха предприели оперативно лечение при апроксимален кариес още в началото на емайла, а 32.5% при кариес във вътрешната половина на емайла, т.е. над 80% от българските ЛДМ биха лекували оперативно лезии, които са научно доказани реверзиблени. На противоположния полюс са резултатите от изследвания в други държави, където повечето ЛДМ препоръчват лечение само, когато лезията достигне външната трета на дентина, а дори и средата на дентина (Mejare, 2004). В това отношение скандинавските държави играят водеща роля. Възстановителното лечение се препоръчва за лезии, засягащи дентина. В Норвегия само 19 % биха лекували оперативно емайлов апроксимален кариес (Tveit, 1999). В Швеция само 1% от ЛДМ биха лекували оперативно лезии в емайла, 4% биха лекували лезии стигащи ЕДГ, 42% биха лекували лезии, стигащи началото на дентина, 52% биха лекували лезии стигащи половината от дентина и 1% биха предприели оперативно лечение при лезии, засягащи повече от две трети от дентина (Gordan, 2009). Този факт има своето обяснение, най-вече с активната намеса на национално ниво, подпомагане и насърчаване на профилактиката и мониторирането на кариозния процес. Различно е положението във Франция, където 18% от ЛДМ биха лекували кариес в емайла, 42,6% биха лекували кариес, стигащ ЕДГ и 33,4% биха предприели оперативно лечение при кариес, стигащ началото на дентина (Domėjean-Orliaguet, 2004). За лезии в границите на емайла, решението да се препарира кавитет вземат до 50% в Мексико и Бразилия, а дори и повече в други държави (Tagliaffero, 2019).

Обяснение на получените от нас резултати може да потърсим във факта, че инвазивните процедури често се възприемат като най-сигурен метод за справяне с кариозната лезия, и от денталните лекари, и от пациентите. Причината за това, от една страна, е психологическа (денталният лекар, който си служи с наконечника е добър дентален лекар, защото активно и сигурно лекува заболяването), а също и финансова. Страхът от неконтролирана бърза прогресия на началната лезия и от оставането на микроорганизми след силанизиране/инфилтрация често водят до прекомерно ранна интервенция с инвазивни средства, вкл. екстензивно екскавиран дентин при препариране на кавитет. Резултатите от настоящата анкета отварят тема за размисъл, че колегите са наясно със заболяването зъбен кариес, но може би все още не познават достатъчно добре новите възможности за лечението му. Методът на кариесната инфилтрация е създаден преди 10г. в Германия. Доказано е, че пренасянето на научните открития и доказателства в клиничните практики е бавен процес и отнема средно около 20 години (Gomez, 2014).

**Заключение:** Над 80% от ЛДМ биха лекували оперативно емайлов апроксимален кариес, когато неоперативните методи са възможни и препоръчителни. Методът на кариесната инфилтрация е слабо познат сред ЛДМ, известен предимно на колеги със специалност. Резултатите от това проучване подкрепят развитието на система, основана на

минимално-инвазивния подход за справяне с начални кариозни лезии въз основа на научните доказателства, с която би трябвало да се съобразят учебните програми в денталните университети, практикуващите лекари и съответната здравноосигурителна система и националните стандарти.

**Книгопис**


1. FDI policy statement: Minimal Intervention in the management of dental J. Min. Int. Dent. 2009; 2: 101-2

3. Mejare I, Kallestal C, Stenlund H. Incidence and progression of approximal caries from 11 to 22 years of age in Sweden: A prospective radiographic study. Car Res 1999; 33(2): 93-100

4. Schwendicke F, Foster Page LA, Smith LA et al. To fill or not to fill: a qualitative cross-country study on dentists' decisions in managing non-cavitated proximal caries lesions. Implement Sci. 2018 Apr 6; 13(1): 54.

5. Meyer Lueckel H, Paris S, Ekstrand K. Caries management- science and clinical practice. Thieme Stuttgart Germany 2013

6. Domėjean-Orliaguet S, Tubert-Jeannin S, Riordan PJ et al. French dentists´ treatment decisions. Or Helth Prev Dent 2004; 2: 125-131

7. Ghasemi H, Murtomaa H, Torabzadeh H et al. Restorative treatment thresholds reported by Iranian dentists. Comm Dent Health. 2008; 25(3): 185-190.

8. Mejare I, Stenlund H, Zelezny-Holmlund C. Caries incidence and lesion progression from adolescence to young adulthood: a prospective 15-yesr cohort study in Sweden. Car Res 2004; 38: 130-141

9. Signori C, Laske M, Mendes F et al. Decision-making of general practitioners on interventions at restorations based on bitewing radiographs. J Dent. 2018; 76:109-116.

10. Tveit AB, Espelid I, Skodje F. Restorative treatment decisions on approximal caries in Norway. Int Dent J. 1999; 49: 165-172

11. Gordan VV, Garvan C, Heft M et al. Restorative treatment thresholds for interproximal primary caries based on radiographic images: findings from the dental PBRN. Gen Dent 2009; 57(6): 1-8.

12. Tagliaferro E, Junior AV, Rosell FL et al. Caries Diagnosis in Dental Practices: Results From Dentists in a Brazilian Community. Oper Dent. 2019; 44(1): 23-31.

13. Gomez J, Ellwood R.P, Martignon S et al. Dentists´ perspectives on caries-related treatment. Comm Dent Health 2014; 31: 1- decisions 8

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

# МЕТОДИ ЗА ДИАГНОСТИКА НА НАЧАЛЕН АПРОКСИМАЛЕН КАРИЕС, ИЗПОЛЗВАНИ ОТ БЪЛГАРСКИТЕ ЛЕКАРИ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА

**Веселина Тодорова, Иван Филипов**

**Медицински Университет Пловдив, Факултет по Дентална Медицина, Катедра Оперативно Зъболечение и Ендодонтия**

# METHODS FOR EARLY PROXIMAL CARIES DETECTION, USED BY BULGARIAN DENTISTS

**Veselina Todorova, Ivan Filipov**

**Medical University Plovdiv, Faculty of Dental Medicine, Department of Operative Dentistry and Endodontics**

**Abstract**

Proximal caries is both diagnostic and therapeutic challenge. Early detection of caries lesions is crucial for their proper treatment. The aim of the study was to find out which methods for early proximal caries diagnosis are most used by the Bulgarian dentists. Materials and methods. A survey was conducted amongst 200 members of the Bulgarian Dental Union during different scientific events. Results. The most often used methods of proximal caries detection were radiography (83%) and visual-tactile examination (74, 5%). The contemporary methods were poorly presented (FOTI/DIFOTI – 10,5%, Fluorescence - 3%, Transillumination - 1,5%, CBCT - 2,5%). From the radiographic methods, the bitewing radiography was the most widely used method (46%), followed by segment parallel radiography (40%). Conclusion. The conventional methods for proximal caries detection, which are proved to have low sensitivity, are still most popular amongst the Bulgarian dentists. The contemporary methods for early proximal caries detection are poorly used.

Key words: early proximal caries, methods for diagnostics, Bulgarian dentists

**Въведение:** Апроксималният кариес, особено в началните му етапи, представлява диагностично и терапевтично предизвикателство. Ранната диагностика на кариозните лезии е от решаващо значение за тяхното навременно и правилно лечение. Известно е, че конвенционалните средства за откриване на зъбен кариес (визуално-тактилно изследване, рентгенография) са с ниска чувствителност и диагностична точност. Последните години са време на бурен технически прогрес и поява на множество съвременни диагностични средства. **Целта** на настоящето анкетно проучване е да се установи доколко лекарите по дентална медицина в България са запознати с тях и кои методи за ранна диагностика на апроксимален кариес използват в ежедневната си клинична практика.

**Материали и методи:** Извършено е срезово проучване с помощта на анонимна анкетна карта, попълнена от 200 редовни членове на Районна колегия Пловдив към Български зъболекарски съюз, присъствали на ежегодни научни форуми, организирани от БЗС в периода ноември 2018 г – април 2019 г. Признаци на наблюдение са пол, възраст, стаж, специалност, данни за практиките, избор на метод за диагностика на апроксимален кариес. Анализът на данните е извършен със статистическата програма IBM SPSS, версия 26 (2018), специализираната програма за медицински анализи MedCalc версия 19.0.7 (2019) и статистическата програмата Minitab версия 18.1 (2017). Резултатите са интерпретирани като статистически значими при ниво на грешка от първи тип алфа (alpha) = 0.05 ($p < 0.5$). Използваните статистически методи при анализа на данните са т-тест за независими извадки за съпоставка на две групи, честотен анализ на качествени променливи – абсолютни и относителни честоти, представени съответно като обикновени числови стойности (n) и като относителен дял (%) и тест на Фишер за съпоставка на пропорции.

**Резултати и обсъждане.** Анкетата е коректно попълнена от 200 участника - 115 жени (57.5%) и 85 мъже (42.5%). Средната възраст на анкетираните е 43.68±12.23 години, с диапазон между 25 и 80 години. 18 (9%) са завършили образованието си във Факултета по дентална медицина към Медицински университет, град София и останалите 182 (91%) във Факултета по дентална медицина към Медицински университет, град Пловдив. Средният трудов стаж на участниците в анкетата е 18.46±12.52 години, с диапазон между 0 и 53 години. 120 (60%) от анкетираните са посочили, че нямат придобита специалност, а останалите 80 (40%) се разпределят по специалност както следва: 28 (35%) *поливалентна* специалност; 14 (17.5%) ) *оперативно зъболечение и ендодонтия;* 7 (8.75%) *протетична дентална медицина*; 7 (8.75%) *детска дентална медицина*; 5 (6.25%) *орална хирургия*; 4 (5%) *пародонтология*; 2 (2.5%) *ортодонтия*; 1 (1.25%) *лицево- челюстна хирургия*; и 12 (15%) с две специалности. Следващият въпрос от анкетата изисква от участниците да посочат методите на диагностика, които прилагат при съмнение за скрит апроксимален кариес. Резултатите са обобщени като брой и процент за всеки метод, посочен от анкетираните, като общият процент надвишава 100%. (таблица 1).

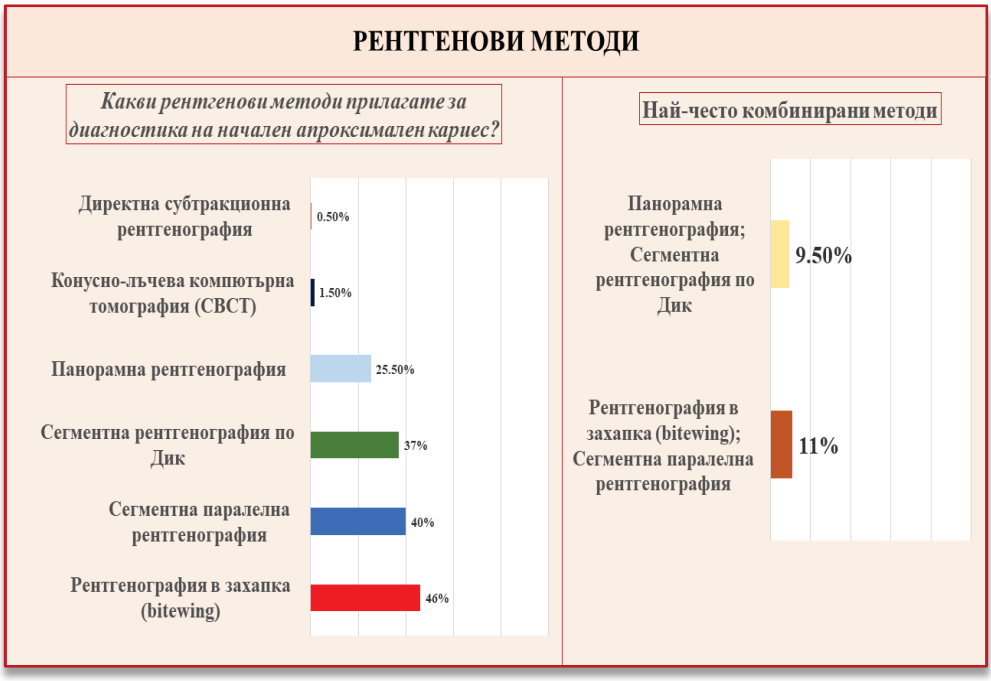
Таблица 1: Методи на диагностика, прилагани при съмнение за скрит апроксимален кариес

| Методи | Брой | Процент |
|---|---|---|
| Рентгенография | 166 | 83% |
| Оглед и сондиране | 149 | 74.50% |
| Оглед и сондиране след раздалечаване с интердентално клинче или ортодонтски ластик | 68 | 34% |
| Фиброоптична трансилюминация (FOTI, DIFOTI) | 21 | 10.5% |
| Диафаноскопия | 15 | 7.5% |
| Трансилюминация с близка инфрачервена светлина – DIAGNOcam | 3 | 1.5% |

| | | |
|---|---|---|
| Флуоресценция – светлинна или лазерна (SOPROlife, DIAGNOdent) | 6 | 3% |
| CBCT - 3Д рентген | 5 | 2.5% |

Резултатите от следващия въпрос какви рентгенови методи се прилагат от участниците за диагностика на начален апроксимален кариес са обобщени на фигура 1.

Фигура 1. Рентгенови методи, прилагани от анкетираните за диагностика на начален апроксимален кариес.




Точната и ранна диагностика на зъбния кариес е от основно значение за избор на подходящо лечение. Въпреки че са описани много методи за ранна диагностика на зъбния кариес, не са налични определени критерии за избор на метод. Макар че лекарите по дентална медицина получават едно и също обучение, съответстващо на учебните програми в денталните факултети, тяхното отношение при вземането на решение за лечение както и методите, които използват за диагностика и лечение на зъбния кариес, показват значителни различия. Не е учудващо, че повечето ЛДМ (83%) в настоящата анкета посочват рентгенографията като най-използван метод за диагностика на апроксимален кариес. Това е напълно в унисон със световната литература (Vural, 2017). Визуалното изследване на апроксималните повърхности е трудно и рентгенографията може да подпомогне диагностиката в тези случаи (Gordan, 2011). Рентгенографиите разкриват 88% повече лезии по апроксималните повърхности в сравнение само с визуалния метод и имат задоволително ниво на корелация с хистологията (Gordan, 2011), но са свързани с определен риск от йонизираща радиация. Съществува и едно определено ниво на субективност при интерпретирането на рентгенографии, особено при разчитането на лезии в близост до дентина. Лекарите по дентална медицина лесно могат да подценят най-вече или надценят дълбочината на развитие на апроксималните лезии. Следващият отговор, посочен от

анкетираните е визуално-тактилното изследване (74.5%), като в половината от случаите е предшествано от сепариране на зъбите. Нисък остава процентът на съвременните средства за кариесна диагностика, използвани от денталните лекари. От тях най-силно са представени първите появили се оптични средства, на базата на трансилюминация – FOTI и DIFOTI – прилагат ги 10.5% от анкетираните. Същият процент ЛДМ ги използват в друго изследване (Vural, 2017). Методът е оценяван в много проучвания за детекция на апроксимален кариес, при които се съобщава за ниска до добра чувствителност и добра специфичност (Vaarkamp, 2000). Оптичната трансилюминация е развитие с нови технологии на познатата у нас диафаноскопия - метод за откриване на скрити апроксимални кариеси във фронталните зъби чрез просветляване с лампа. Диафаноскопията е посочена от 7.5% от анкетираните. Развитието на технологиите доведе до усъвършенстване на метода на трансилюминация чрез използването на вълни с по-подходяща дължина на вълната - трансилюминация с близко-инфрачервена светлина (DIAGNOcam), а също методи на основата на флуоресценция (DIAGNOdent, SoproLIFE). Въпреки че тези средства за ранна диагностика показват обещаващи резултати в редица проучвания, в настоящето изследване те са много слабо представени - DIAGNOcam се използва от 1,5% от ЛДМ, а флуоресценцията от 3%. Тези резултати подсказват, че съвременните оптични методи за ранна кариесна диагностика са слабо познати и прилагани в клиничната практика. Това има своето обяснение с факта, че тези методи се появиха на денталния пазар през последните години. Цената им е сравнително висока, а диагностичната им точност все още е обект на научни изследвания. Необходим е известен времеви период, в който те ще бъдат валидизирани, с научно доказана ефективност в ранната диагностика, а също ще станат и по-достъпни. Прави впечатление, че 2.5% от ЛДМ посочват CBCT като средство за диагностика на начален апроксимален кариес. Този метод е нов и „модерен“ и може би показва стремежа на ЛДМ към внедряването на нови методи в практиката. Трябва да спомена, че научните изследвания не доказват предимства на 3Д рентгеновото изследване пред конвенционалните техники за ранна диагностика на апроксимален кариес, но пък отчитат по-високата радиационна доза и цена (Schwendike, 2015).

Следващият въпрос в анкетата цели да поясни кои точно рентгенови методи прилагат ЛДМ за диагностика на начален апроксимален кариес. Добро впечатление прави фактът, че рентгенографията в захапка е посочена от почти половината от анкетираните ЛДМ, което показва, че те са добре запознати с различните рентгенови техники и могат правилно да подберат най- подходящата за съответната клинична ситуация - в случая за апроксимален кариес. Логичен е изборът на паралелна рентгенография от 40% от колегите, тъй като това е най-използваната ежедневно техника в практиката при диагностика и лечение на различни дентални заболявания. Учудващ е фактът, че немалък процент от ЛДМ (37%) посочват рентгенография по Дик, която се характеризира с пространствено изкривяване на образите и липса на изометричност; и панорамна рентгенография (25.5%). Посочилите панорамна рентгенография като средство за ранна диагностика на апроксимален кариес може би го правят с идеята, че тази рентгенография носи информация за голям брой структури и обекти в устната кухина, но всъщност е слабо информативна за ранна диагностика на апроксимални кариесни лезии. Впечатление прави и отговорът на 1 участник в анкетата, посочил директната субтракционна рентгенография - метод, отличаващ се с висока диагностична точност, много полезен при мониториране на кариесната прогресия, но все още използван предимно в научни изследвания.

**Заключение:** Най-често използваните средства за ранна диагностика на начални апроксимални кариозни лезии от българските ЛДМ са рентгенографията, като в близо половината случаи това е рентгенография в захапка, и визуално-тактилното изследване. Ниско остава клиничното приложение на съвременните средства за кариесна диагностика.

**Книгопис**

1. Vural UK, Gökalp S. Diagnostic methods for dental caries used by private dental practitioners in Ankara. Nig J Clin Pract. 2017; 20(3): 382-387.

2. Gordan VV, Riley JL, Carvalho RM et al. Methods used by Dental Practice-based Research Network (DPBRN) dentists to diagnose dental caries. Oper Dent. 2011; 36(1): 2-11.

3. Vaarkamp J, ten Bosch JJ, Verdonschot EH et al. The real performance of bitewing radiography and fiber-optic transillumination in approximal caries diagnosis. J Dent Res 2000; 17: 1747-1751

4. Schwendicke F, Tzschoppe M, Paris S. Radiographic caries detection: a systematic review and meta-analysis. J Dent 2015; 43: 924-933

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

# АНКЕТНО ПРОУЧВАНЕ ОТНОСНО ИЗБОРА НА МАТЕРИАЛ И МЕТОД ЗА ВРЕМЕННО ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ НА ЕНДОДОНТСКИ ЛЕКУВАНИ ЗЪБИ

**Богомил Андонов, Силвия Димитрова**
**Катедра Оперативно зъболечение и ендодонтия, Факултет по дентална медицина Пловдив, Медицински университет Пловдив**

# QUESTIONNAIRE SURVEY ABOUT THE TYPE OF MATERIAL AND METHOD FOR TEMPORARY RESTORATION OF ENDODONTICALLY TREATED TEETH

**Bogomil Andonov, Silviya Dimitrova,**
**Department of Operative Dentistry and Endodontics,**
**Medical University Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria**

**Резюме: Ендодонтско лечение, което се провежда в повече от едно посещение, налага временно възстановяване на лекуваните зъби. Цел: Да се проучи мнението на лекарите по дентална медицина относно видовете материали за временно възстановяване на ендодонтски лекувани зъби и техниките за временно изолиране на ендодонтския кавитет. Материал и методи: Анкетна карта, съдържаща двадесет и един въпроса е разпространена сред двеста и един български лекари по дентална медицина. Част от въпросите са фокусирани върху видовете материали и използваните методи за временно възстановяване на ендодонтски лекувани зъби. Резултатите са обработени чрез IBM SPSS, версия 26 (2019), Minitab версия 19 (2019) и теста на Фишер (Fisher's exact test). Резултати: 83% от анкетираните отговарят, че прилагат временно възстановяване на ендодонтски лекувани зъби, 60% използват един, а 39% използват повече от един материал. 43% от лекарите поставят посредник в пулпната камера като 74% посочват, че като резултат от това може да се наруши херметизацията. 30% от анкетираните избрат фотополимеризиращи материали като най-надежни за временно възстановяване на ендодонтския кавитет.**

**Abstract: Endodontic treatment provided in more than one visit requires temporary restoration of endodontic cavity. Aim: To investigate the opinion of Bulgarian dental practitioners about different materials and techniques for temporary restoration of endodontically threated teeth. Materials and methods: A 21-question paper is spread among two hundred and one Bulgarian dentists. Part of the survey is focused on the materials and methods which are used for temporary restoration of endodontically treated teeth. Statistical analysis is performed using IBM SPSS version 26(2019), Minitab version 19 (2019) and Fisher's exact test. Results: 83% of responders are using temporary restoration of endodotically treated teeth, 60% are using just one and 39% more than one material. 43% of the participants are using spacers in the pulp chamber but 74% believe that it will possibly**

**alter the isolation. 30% of the dentists think that light cure composites provide the best isolation of the endo cavity.**
**Key words: endodontic therapy, questionnaire study, temporary restoration**

Многосеансовият подход при ендодонтско лечение е широко застъпен в съвременната дентална медицина (Almeida 2012), (Paredes-Vieyra 2012), (Wong 2015). Един от най-често посочваните недостатъци при него е необходимостта от временно възстановяване на ендодонтския кавитет (Kriznar 2016).

Материалите и методите за изолиране на ендодонтското пространство също показват голямо разнообразие по отношение на състав, качества и техники на поставяне (JOE Editorial Board 2008).

*Цел:* Да се проучи мнението на лекарите по дентална медицина относно видовете материали за временно възстановяване на ендодонтски лекувани зъби и техниките за временно изолиране на ендодонтския кавитет.

*Материал и методи:* За целта на проучването е разработена анкетна карта, съдържаща 21 въпроса. Периодът на провеждане обхваща месеците от март 2019 г. до декември 2019 г. В изследването участват двеста и един лекари по дентална медицина. Резултатите са обработени чрез IBM SPSS, версия 26 (2019), Minitab версия 19 (2019) и теста на Фишер (Fisher's exact test). Резултати: Приблизително 90 % от анкетираните посочват, че използват материали за временно възстановяване в случаите на необходимост от провеждане на ендодонтско лечение в повече от едно посещение (фиг.1), а чрез теста на Фишер се установи, че тази тенденция е от много висока статистическа значимост, което подкрепя предишните изследвания по темата. (Balaji 2018)

**Фигура 1.***Относителен дял на участниците с определен отговор относно използването на материали за временно възстановяване на ендодонтски лекувани зъби*

Участниците, които използват един материал при временно възстановяване на ендодонтския кавитет, съставляват 60% от цялата група анкетирани. 39% посочват повече от един материал. Съчетаване на класически материали и фотополимеризиращи материали, класически матриали и стъклено-йономерни цименти и комбинацията от стъклено-йономерни цименти и фотополимеризиращи материали са най-често избираните комбинации, както се вижда на фиг. 2. Изборът на повече от един материал се прилага в случаите на необходимост от предварително изграждане на ендодонтския кавитет, както се вижда и в други проучвания (Tanikonda 2016), както и с цел комбиниране на качествата на различните материали.

| Подход | Брой | % |
|---|---|---|
| **Един вид материал** | | |
| а) Класически материали на базата на цинков оксид и калциев сулфат | 69 | 34% |
| б) Стъклено-йономерни цименти | 22 | 11% |

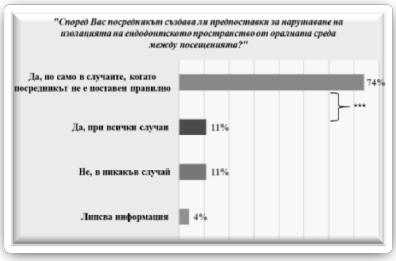
| | | |
|---|---|---|
| в) Фотополимеризиращи материали за временно възстановяване | 18 | 9% |
| г) Други | 4 | 2% |
| д) Всички пациенти с ендодонтска патология изпращам на специалист | 8 | 4% |
| **Общо** | **121** | **60%** |
| **Повече от един вид материал** | | |
| а) Класически материали<br>б) Стъклено-йономерни цименти | 25 | 12.5% |
| а) Класически материали<br>в) Фотополимеризиращи материали за временно възстановяване | 16 | 8% |
| б) Стъклено-йономерни цименти<br>в) Фотополимеризиращи материали за временно възстановяване | 14 | 7% |
| а) Класически материали<br>б) Стъклено-йономерни цименти<br>в) Фотополимеризиращи материали за временно възстановяване | 20 | 10%. |
| а) Класически материали<br>г) Други | 3 | 1.5% |
| **Общо** | **78** | **39%** |
| Липсва информация | 2 | 1% |

**Фигура 2:** *Видове материали използвани от анкетираните лекари по дентална медициниа за временно възстановяване на ендодонтски лекувани зъби*

Употребата на посредник често се отрича в съвременната литература поради факта, че би могъл да повлияе изключително негативно върху крайния резултат от лечението (Prabhakar 2018), (Olsson 2017). В проведеното от нас проучване почти половината от участниците, използват посредник във всички случаи, а 46% при условие, че кореновите канали не са обтурирани с постоянен коренов пълнеж (фиг. 3).

**Фигура 3.** *Разпределение на участниците спрямо отговорите им относно поставяне на посредник при ендодонтско лечение*

Според 11% от лекарите по дентална медицина, които участват в настоящото проучване, посредникът би нарушил херметизацията на кавитета във всички случаи, докато според болшинството от анкетираните това би се случило само, ако този посредник не е поставен правилно (фиг. 4).




**Фигура 4.** *Разпределение на участниците спрямо мнението им дали посредникът създава предпоставки за нарушаване на изолацията на ендодонтското пространство от оралната среда между посещенията*

| Материали | Брой | % |
|---|---|---|
| **Един вид материал** | | |
| а) Класически материали на базата на цинков оксид и калциев сулфат | 44 | 22% |
| б) Стъклено-йономерни цименти | 51 | 25% |
| в) Фотополимеризиращи материали за временно възстановяване | 60 | 30% |
| г) Други | 3 | 1.5% |
| **Общо** | **158** | **78.5%** |
| **Повече от един вид материал** | | |
| а) Класически материали<br>б) Стъклено-йономерни цименти | 7 | 3.5% |
| б) Стъклено-йономерни цименти<br>в) Фотополимеризиращи материали за временно възстановяване | 19 | 9.5% |
| а) Класически материали<br>в) Фотополимеризиращи материали за временно възстановяване | 2 | 1% |
| а) Класически материали<br>б) Стъклено-йономерни цименти<br>в) Фотополимеризиращи материали за временно възстановяване | 5 | 2.5% |
| б) Стъклено-йономерни цименти<br>в) Фотополимеризиращи материали за временно възстановяване<br>г) Други | 3 | 1.5% |
| **Общо** | **36** | **18%** |
| Липсва информация | 7 | 3.5% |

**Фигура 5.** *Видове материали, които според участниците осигуряват най-добра и продължителна изолация на ендодонтското пространство от оралната среда*

Като най-надежни за изолиране на ендодонтското пространство според анкетираните са фотополимеризиращите материали, следвани от стъклено-йономерните цименти и класически материали на базата на ZnO – CaSO3 (фиг. 5).

Изводи: Краткият анализ на представените резултати може да бъде обобщен в следното:

1. Анкетираните лекари по дентална медицина в значителен процент изолзват материали за времнно възтановяване на ендодонтски лекувани зъби;
2. Съчетаването на качествата на различните материали за времнно възстановяване е предпочитан от голям процент от участниците в анкетното проучване;
3. Пробладаващо мнение е, че използването на посредник би могло да създаде условия за нарушаване на херметизацията, но в случаите, когато не е поставен правилно.

4. Фотополимерните материали доминират в отговорите като най-надеждни за осигуряване на изолация на ендодонтското пространство.

Литературна справка:

*1. Dulce O Almeida, Sônia CL Chaves, Ronaldo A Souza, Felipe F Soares. Outcome of Single- vs Multiple-visit Endodontic Therapy of Nonvital Teeth: A Meta-analysis. J Endod. 2012 Sep;38(9):1164-9.*

*2. Paredes-Vieyra J, Enriquez FJ. Success rate of single- versus two-visit root canal treatment of teeth with apical periodontitis: a randomized controlled trial. J Endod. 2012;38(9):1164–1169.*

*3. Amy Wai-Yee Wong, Shinan Zhang, Samantha Kar-Yan Li, Xiaofei Zhu, Chengfei Zhang & Chun-Hung Chu Wong et al. Incidence of post-obturation pain after single-visit versus multiple-visit non-surgical endodontic treatments. BMC Oral Health volume 15:96 (2015).*

*4. Igor Kriznar, Katja Seme, Ales Fidler. Bacterial microleakage of temporary filling materials used for endodontic access cavity sealing Journal of Dental Science, 3 June 2016*

5. *B A Begotka , G R Hartwell, The Importance of the Coronal Seal Following Root Canal Treatment Va Dent J, 73 (4), 8-10 Oct-Dec 1996*

*6. JOE Editorial Board, Temporary restorations: an online study guide. J Endod. 2008 May;34(5 Suppl):e131-4.*

*7. Rambabu Tanikonda, Canal projection using gutta-percha points: A novel technique for pre-endodontic buildup of grossly destructed tooth. J Conserv Dent. 2016 Mar-Apr; 19(2): 194–197.*

*8. Attiguppe Ramasetty Prabhakar, Kratika Dixit, O S Raju, Microbiologic Evaluation of Cotton and Polytetrafluoroethylene (PTFE) Tape as Endodontic Spacer Materials in Primary Molars An in Vivo Study, J Clin Pediatr Dent. 2018;42(1):21-26.*

*9. Tina Olsson, Daniel Chan, James D Johnson, Avina Paranjpe, In-vivo microbiologic evaluation of polytetrafluoroethylene and cotton as endodontic spacer material, Quintessence Int. 2017 Jul 20;609-614.*

*10.Selva Balaji, Krishna Kumar, Ramesh Venkatesan, Shantham Krishnamoorthy , Vidya Manoharan , Senthilkumar Marimuthu, Assessment of Coronal Leakage with Two Intracanal Medicaments After Exposure to Human Saliva-An In Vitro Study, Int J Clin Pediatr Dent. Sep-Oct 2018;11(5):406-411.*

# СЪДЪРЖАНИЕ

**1. Оценка на ефектите на репродуктивни фактори при жени с недребноклетъчен белодробен рак (НДБР)** - Петър Учиков, Милена Сандева **4**

**2. New Prognosis Biomarkers for Haematological Abnormalitis in Patients with Systemic Lupus Erythematodes** - Mariela Geneva-Popova, Petja Gardzeva **10**

**3. Chemokines in Primary Sjogren's Syndrome** - Mariela Geneva, Stanislava Popova, Petja Gardzeva **15**

**4. Редки венозни тумори: повишаване осведомеността на ОПЛ** - Богомила Чешмеджиева, Любима Деспотова-Толева **21**

**5. Редки съдови тумори: обучение на ОПЛ чрез казуси -** Богомила Чешмеджиева, Любима Деспотова-Толева **25**

**6. Върху някои актуални аспекти на съдовата патология-фокус върху общата практика. Място, роля и значение в ежедневната дейност** - Бурян Киров, Богомила Чешмеджиева **29**

**7. Доброкачествена простатна хиперплазия в живота на мъжете. Роля на ОПЛ** - Димитър Калинов, Тодор Горанов, Жан Читалов, Иван Дечев, Любима Деспотова- Толева **35**

**8. Ефект от варикоцелектомия върху спермална концентрация в зависимост от различни фактори при инфертилни мъже** - Стоил Томов, Пепа Атанасова, Иван Дечев **42**

**9. Анализ на начина на финансиране и на ефективността на диагностиката и лечението на професионална бронхиална астма в стационарни условия** - Стефания Кръстева, Светлан Дерменджиев, Николай Атанасов **46**

**10. Ангионевротичният оток в имунопатологията и алергологията** - Николета Димитрова, Светлан Дерменджиев **54**

**11. Скрининг за сетивност на долни крайници при пациенти с диабет в общата медицинска практика** - Павлина Николова, Любима Деспотова-Толева, Емилия Насева **59**

**12. Комбинирани диагностични метдои за скрининг и диагноза на диаетна невропатия в общата практика** - Павлина Николова, Любима Деспотова-Толева, Емилия Насева **63**

**13. Усложнение на предсърдното мъждене-клиничен случай** - Невена Иванова **67**

**14. Повишаване на осведомеността на общопрактикуващия лекар относно мъжкия инфертилитет** - Тодор Горанов, Димитър Калинов, Жан Читалов, Иван Дечев Любима Депотова-Толева **71**

**15. Алергичен ринит – етиология, епидемиология, патогенеза, класификации** - Светлан Дерменджиев, Владимир Божилов **76**

**16. Клинична картина, форми и социално-икономически измерения на алергичния ринит** - Светлан Дерменджиев, Владимир Божилов **84**

**17. Саркозин в урината-нова възможност като понтенциален биомаркер за ранното откриване и клиничното протичане на карцинома на простатната жлеза** - Димитър Делков, Любка Йоаниду, ЙорданкаУзунова, ИванДечев, Десислав Томов **90**

**18. Специфични форми на хипертония-дефиниции, прогноза и терапевтичен подход** - Невена Иванова **96**

**19. Резистентна хипертония** - Невена Иванова **100**

**20. Diabetes and diabetic retinopathy- current diagnostic and therapeutic aspects** - Emanuela Vassileva, Mariyan Batashki, Radiana Staynova **103**

**21. Мембранозна нефропатия при пациент с автоимунен тиреоидит** - Ирина Здравкова, Едуард Тилкиян, Йовко Рончев **107**

**22. Flexible ureteroscopy for the diagnosis of chronic unilateral hematuria** - A. Ivanov **114**

**23. Management of the Distal Ureter in Open Nephroureterectomy- Comparison Between Endoscopic Ureteral Detachment and Bladder Cuff Excision** - A. Ivanov **118**

**24. Laparoscopic decortication of simple renal cysts - a single institution experience** - A. Ivanov 123

**25. Скрининг за рак на простатата – от началото му към неговото бъдеще** - Ивайло Гецов **127**

**26. Flexible Ureteroscopy for Kidney stones - efficacy and safety** - I. Getcov **132**

**27. Лечение на интерстициален цистит/хронична болка в пикочния мехур с интравезикално приложение на хуалуронова киселина** - Петър Антонов **136**

**28. Парауретрална киста на жлезата на Скене – описание на рядък случай и преглед на литературата** - Петър Антонов **139**

**29. Карункул на уретрата – поведение и кратък преглед на литературата** - Петър Антонов **142**

**30. Development of Angioedema in Patients with Rheumatological Diseases Treated with TNF-a Blockers - a Prospective Study** - Stanislava Popova, Nikoleta Dimitrova **146**

**31. Свързано със здравето качество на живот и неговите детерминанти при жени със захарен диабет тип 2** - Боряна Левтерова **152**

**32. Взаимоотношения медицинска сестра-лекар и качество на грижите** - Боряна Левтерова **156**

**33. Остеопороза при ревматоиден артрит** - Силвия Цветкова, Катя Дойкова **160**

**34. Ехография с висока резолюция като нов метод в диагностиката на ларинкс** - Катя Дойкова, Силвия Цветкова **164**

**35. Как да интерпретираме хиподенсната лезия в далака** - Силвия Цветкова, Катя Дойкова **169**

**36. Терапевтични ползи на растенията при лечение на неалкохолна стеатоза на черния дроб** - Михаела Попова, Мерлин Есад, Анелия Биволарска **173**

**37. Биохимични аспекти на кинурениновия път при шизофрения** - Ивелина Аврамова, Здравко Иванов, Катерина Колева, Анелия Биволарска **180**

**38. Хранителни навици и здравен статус на студентите по медицина** - Елка Тосева, Илияна Тосева, Десислава Бакова **186**

**39. Тютюнопушене и употреба на алкохол сред студентите по медицина** - Елка Тосева, Илияна Тосева **190**

**40. Контрол на качеството на томографския образ на спект гама камера** - Пламена Еникова, Петър Триндев, Тодорка Димитрова **194**

**41. Грелинът и неговото участие в патогенезата на затлъстяването и жлъчнокаменната болест** - П. Хрисчев, Н. Пенкова, П. Атанасова, В. Пенков, Е. Анталис **199**

**42. Мнението на здравните специалисти за телемедицината в България** - Кристина Килова, Станка Узунова **204**

**43. Дистанционно обучение в условията на пандемия през погледа на студентите от Медицински университет – Пловдив** - Кристина Килова **210**

**44. Приложение на информационните и комуникационни технологии във фармацевтичните грижи (обзор)** - Кристина Килова, Анна Михайлова, Герасим Ганчев **215**

**45. Социални аспекти на дистанционното обучение в период на пандемия Ковид-19** - Таня Китова **221**

**46. Сравнителен анализ на епидемиологичния контрол на legionella spp. в денталната практика в България и Англия** - Велина Стоева, Искра Томова, Александар Атанасовски, Йорданка Стоилова, Ани Кеворкян **227**

**47. Нагласи на двойки с репродуктивни проблеми относно узаконяване на сурогатното майчинство в България** - Десислава Бакова, Станислава Харизанова **233**

**48. Удовлетвореност на медицинските специалисти от работата в спешно отделение на УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД** - Кирил Атлиев, Мария Семерджиева **237**

**50. Дистрес при студенти медици, обучавани на английски език в условия на пандемия от Covid-19** - Станислава Харизанова, Десислава Бакова **241**

**51. Противовъзпалитиелно действие на растенията рода sideritis. Обзор** - Николай Янчев, Делян Делев **245**

**52. Разпространение и употреба на бяла бреза (betula pendula, roth)** - Димитър Пенков, Маргарита Касърова **251**

**53. Приложение на информационните технологии в управлението на човешките ресурси в първичната медицинска практика** - Емилия Харизанова, Теодора Димчева, Гергана Форева **258**

**54. Здравословно състояние, качество на живот и психоклимат при специалисти по здравни грижи - анкетно проучване.** - Златка Лозанова, Стефка Стоилова, Таня Ролева, Мирослава Тодева, Теодора Димчева, Нонка Матева **263**

**55. Стрес в работата на фармацевта при условия на пандемията Ковид 19** - Анна Михайлова, Петя Каснакова, Божидарка Хаджиева, Даниел Аргилашки **268**

**56. Vortioxetine мултимодален антидепресант с потенциално аналгетично действие (обзор)** - Илин Кандиларов, Наталия Вилмош, Делян Делев **273**

**57. Карипразин – нова надежда за пациентите с психични заболявания** - Мария Георгиева-Котетарова, Христина Златанова, Васил Котетаров **277**

**58. Анксиолитично и невропротективно действие на канабидиол** - Мария Георгиева-Котетарова, Делян Делев, Илия Костадинов **282**

**59. Атомоксетин – алтернатива в лечението на синдром на дефицит на вниманието и хиперактивност** - Наталия Вилмош, Илин Кандиларов **287**

**60. Обемни промени при хронични апикални периодонтити след ендодонтско лечение -** Теодора Къртева, Екатерина Къртева, Донка Кескинова, Петя Каназирска, Георги Йорданов, Нешка Манчорова **291**

**61. Информираност на населението относно държавните институции в България за защита и медицинско осигуряване при наводнение -** Румяна Етова, Десислава Тодорова, В. Славова **295**

**62. Роля и функции на общините при осъществяване на държавната здравна политика** - Марияна Анастасова- Тумбакова **299**

**63. Многофакторни теории и модели за креативността** - Ингрид Исинова **303**

**64. Ултразвукова пародонтална ендоскопия. Ефект върху костния оздравителен процес в инфраосалните дефекти** - Богдан Кръстев **309**

**65. Необходимостта от диагностика и лечение на хроничния апикален периодонтит с помощта на триизмерната конусно лъчева компютърна томография** - Богдан Кръстев **319**

**66. Техника “ прозрачен зъб” като образователно средство за изучаване на кореноканалната система** - Костадин Георгиев, Александра Печева **326**

**67. Промяна в трансперентността на ултра- транслуцентен многослоен цирконий** - Александра Печева, Снежана Цанова, Ралица Райчева **331**

**68. Апарат за механично циклично натоварване на опитни образци** - Магдалина Урумова, Р.Тодоров, Ст.Златев,Св.Александров **335**

**69. Познания на родителите за детския кариес и ранната му профилактика** - Марияна Александрова, Кристина Килова **341**

**70. Стъпка по стъпка дефиниране на два метода за снемане на отпечатък чрез софтуер за качествен контрол** - Мариела Цанова-Стаматова, Нешка Манчорова-Велева **347**

**71. Степен на информираност на лекарите по дентална медицина според трудов стаж и специалност относно влиянието на снемаемите протезни конструкции върху говорната функция (Анкетно проучване)** - Маджед Хусеин, Атанас Дошев **351**

**72. Обемни промени при хронични апикални периодонтити след ендодонтско лечение** - Теодора Къртева, Екатерина Къртева, Донка Кескинова, Петя Каназирска, Георги Йорданов, Нешка Манчорова **356**

**73. Конфокална лазерна сканираща микроскопия за визуализиране на адхезивния хибриден слой – пилотно изследване** - Николай Симеонов, Весела Стефанова **360**

**74. Проучване на отношението на лекарите по дентална медицина от Пловдивска област към използването на биокерамични ендодонтски сийлъри** - Костадин Жеков, Весела Стефанова **364**

**75. Проучване на използваните методи и средства за РЕТракция сред лекари по дентална медицина** - Десислава Макакова **368**

**76. Цефалометричен анализ на шварц сред български пациенти с дистална малоклузия в смесено съзъбие** - Катя Тодорова-Плачийска, Мария Стоилова-Тодорова, Маноела Калайджиева, Константин Георгиев **372**

**77. Постурологичен скрининг сред деца в ранна училищна възраст в България** - Мариана Димова-Габровска, Мариета Мандова, Стефан Таралежков **380**

**78. Сравнително изследване на долночелюстни стави при пациенти с артропатии преди и след рехабилитация** - Мариана Димова-Габровска, Десислава Димитрова, Димитър Йовчев 388

**79. Проучване сред възрастното население относно проблемите на оралното здраве** - Соня Ненчева, Мариета Тодорова, Стоянка Велинова **395**

**78. Проблеми в оралното здраве на възрастното население от гледна точка на ерготерапията-част 1** - Мариета Тодорова, Соня Ненчева, Стоянка Велинова, Веселина Тодорова **399**

**79. Проблеми в оралното здраве на възрастното население от гледна точка на ерготерапията-част 2 -** Мариета Тодорова, Соня Ненчева, Стоянка Велинова, Веселина Тодорова **403**

**80. Методи за лечение на начален апроксимален кариес използвани от българските лекари по дентална медицина -** Веселина Тодорова, Иван Филипов **407**

**81. Методи за диагностика на начален апроксимален кариес, използвани от българските лекари по дентална медицина -** Веселина Тодорова, Иван Филипов **412**

**82. Анкетно проучване относно избора на материал и метод за временно възстановяване на ендодонтски лекувани зъби** - Богомил Андонов, Силвия Димитрова **417**

**Scientific Works**
**of the Union of Scientists in Bulgaria – Plovdiv**

**Series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXV**

**ISSN 1311-9427 (PRINT)**
**ISSN 2534-9392 (ON-LINE)**

# VIII$^{th}$ INTERNATIONAL CONFERENCE OF YOUNG SCIENTISTS 2020

**EDITOR – IN CHIEF**
**ASSOC. PROF. DR. Vladimir Andonov, DM**

**Technical editor: Malina Elshishka**

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