

СЪЮЗ НА УЧЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ - ПЛОВДИВ



**Научни трудове
на**



**Съюза на учените
Пловдив**



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

**2021 г.
Пловдив**

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

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



2021
Пловдив

СЪЮЗ НА УЧЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ – ПЛОВДИВ

**Научни трудове на Съюза на учените в България
– Пловдив**

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

Том XXVI

2021

Дом на учените, Пловдив

**UNION OF SCIENTISTS IN BULGARIA –
PLOVDIV**

**Scientific Works of the Union of Scientists
in Bulgaria - Plovdiv**

Series G. Medicine, Pharmacy and Dental Medicine

Vol. XXVI

2021

House of Scientists, Plovdiv

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

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

Тези 4 серии, в които са обхванати всички клонове на съвременната научна мисъл, са регистрирани в печатна и онлайн версия със самостоятелни ISSN индекси и са съответно:

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

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

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

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

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

Авторите носят напълно и изцяло отговорност за съдържанието на своите материали. Подготвените за отпечатване материали трябва да са в обем до 4 страници. Допускат се и по-обемни статии и доклади, като всяка допълнителна страница се заплаща отделно.

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

Основните параметри на всяка страница са:

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

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

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

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

3. Междуредово разстояние: Format, Paragraph, Line spacing single.

4. Шрифт – Times New Roman C (кирилик)

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

Текст на доклада и резюмето – Size 10, Normal.

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

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

тема на доклада (с главни букви) – на български език;

автори (име и фамилия – без титли и съкращения) – на български език; месторабота – на български език;

Празен ред

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

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

7. На нов ред се изписва **Abstract (т. е. резюме)**, което не се центрира.

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

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

Празен ред

10. Следва текстът на доклада.

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

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

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

Пример: (Ivanov, 2014).

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

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

Пример: Ibrishimov N., H. Lalov, 1984. *Clinical Laboratory Investigations in Veterinary Medicine*, 1984, Zemizdat, S. 363 p. (Bg)

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

15. Материалът, включен в статията, трябва да е оригинално и непубликувано до момента теоретично изследване, да съдържа оригинални експериментални данни или нови интерпретации на съществуващи резултати.

Материали, които не са оформени според гореизложените изисквания, няма да бъдат разглеждани.

Хартиени отпечатащи и дискове не се връщат. Хонорари не се изплащат.

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ: доц. Владимир Андонов (отговорен редактор); проф. Мария Панчовска-Мочева; проф. Божидар Хаджиев; проф. Веселин Василев; проф. Димитър Димитраков; проф. Йордан Тодоров; проф. Лена Костадинова - Георгиева; проф. Николай Панайотов; проф. Цанка Андреева; проф. Симеон Василев; доц. Атанас Арnaudов; 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 Vasilev; 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. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

КТ КОЛОНОСКОПИЯ КАТО ДОПЪЛНИТЕЛЕН МЕТОД ЗА ДИАГНОСТИКА НА КОЛОРЕКАТАЛЕН КАРЦИНОМ СЛЕД НЕПЪЛНА ВИДЕОКОЛОНОСКОПИЯ

К.Дойкова^{1,2}, Д.Дойков^{2,3}

¹ Отделение по образна диагностика, УМБАЛ „Каспела“

² Медицински университет Пловдив,

³ Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Каспела“

CT COLONOSCOPY AS A COMPLEMENTARY METHOD FOR THE DIAGNOSIS OF COLORECTAL CARCINOMA AFTER INCOMPLETE VIDEOCOLONOSCOPY

K. Doykova^{1,2}, D. Doykov^{2,3}

¹ Department of Diagnostic Imaging, University Hospital Kaspela

² Medical University, Plovdiv

³ Gastroenterology Clinic, University Hospital Kaspela

Абстракт: Колоректалният карцином (КК) остава едно от най-честите малигнени заболявания. При съмнение за КК първото изследване, което следва да бъде извършено е видеоасистираната колоноскопия (ВК). Много често, ВК завършва неуспешно, поради обструкцията на лумена на дебелото черво. Качественото стадиране на заболяването е важно за оперативното лечение и последващия терапевтичен план. Абдоминалната компютърна томография може да визуализира обструктивния КК, но няма възможността да открие допълнителни по-малки лезии. КТ колоноскопия (КТК), извършена веднага след непълната ВК, е по-малко инвазивна процедура и осигурява качествено стадиране. Настоящият обзор има за цел да представи нашия клиничен опит от провеждането на КТ колоноскопия веднага след непълната ВК. Материал и пациенти: На 15 пациента с обструктивен КК се извърши КК колоноскопия веднага след ВК и 15 пациента с обструктивен КК, на които се извърши КТ колоноскопия планоно, при които се оцени: поносимост на процедурата, качество на подготовка, качество на отбелязване на остатъчни фекални маси, раздуване на лумена. Резултати: при 98% от пациентите, при които се извърши КТ колоноскопия веднага след ВК не се налагаше повторна диагностика. Заключение: КТ колонографията има множество предимства, когато се извършва веднага след видеоколоноскопията не само по отношение на поносимостта от страна на пациента, но и на възможността да бъде забавена диагностиката.

Ключови думи: колоректален карцином, КТ колоноскопия, видеоколоноскопия, обструктивен тумор

Review: Colorectal carcinoma (CC) remains one of the most common malignancies. If CC is suspected, the first test to be performed is video-assisted colonoscopy (VC). Very often, VC fails due to obstruction of the lumen of the colon. The qualitative staging of the disease is important for the operative treatment and the relevant therapeutic treatment plan. Abdominal computed tomography can visualize the obstructive CC. However, it cannot detect additional smaller lesions. CT colonoscopy performed immediately after incomplete VC is a less invasive procedure and it

provides quality staging. This review aims to present our clinical experience with CT colonoscopy immediately after incomplete VC.

Material and patients: 15 patients with an obstructive CC underwent CT colonoscopy immediately after VC and 15 patients with an obstructive CC underwent planned CT colonoscopy. The following was evaluated: procedure tolerability, preparation quality, quality of detection of residual fecal masses, dilation of the lumen.

Results: 98% of patients who underwent CT colonoscopy immediately after VC did not require repeated diagnosis.

Conclusion: CT colonography has many advantages when performed immediately after videocolonoscopy both in terms of patient tolerability and the possibility of delayed diagnosis.

Key words: colorectal carcinoma, CT colonoscopy, videocolonoscopy, obstructive tumor

Въведение:

Непълната колоноскопия може да е резултат от множество фактори като анатомична особеност (долихоколон, доброкачествени или злокачествени находки), или от технически фактори – опит на гастроентеролога или недобра подготовка на дебелото черво. КТ колоноскопията представлява допълнителен метод за диагностика, като в последните години се доказва и възможността да бъде скринингов метод за ранна диагностика на колоректален карцином.¹ Насоките на Европейското дружество по гастроентерологична рентгенология (ESGAR) посочват, че КТК е препоръчителен метод за диагностика и изобразяване на цялия колон при непълна ВК или при пациенти в напреднала възраст, които немогат да понесат КТК.² Високоспециализираните клиники по гастроентерология, трябва да имат възможността да извършават КТК в аналогични образно-диагностични центрове своевременно, за да диагностицират и стадират правилно пациентите с КК. Абдоминалната компютърна томография може да визуализира обструктивния КК, но няма възможността да открие допълнителни по-малки лезии. КТ колоноскопия, извършена веднага след непълната ВК, е по-малко инвазивна процедура и осигурява качествено стадиране. Настоящият обзор има за цел да представи нашия клиничен опит от провеждането на КТ колоноскопия веднага след непълната ВК.

Материал и методи:

Изследването се извърши в периода януари - декември 2019г, като включва 30 пациента с обструктивен КК, хоспитализирани в Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ “Каспела” Пловдив. На 15 от тях КТК се извърши веднага след непълната ендоскопия, а на другите 15 – в планов порядък в Отделението по образна диагностика на същата болница. След стандартна подготовка на дебелото черво с полиетиленгликол, ВК се извърши от опитен гастроентеролог с необходимата квалификация за това на ендоскопска система Olympus Exera III 190 под обща анестезия. След възстановяване от седацията, около 3ч след ВК, пациентите се насочват за КТК. Фракционирано приемат 30мл разтвор на йодно контрастно вещество, разреден с вода за 20мин с цел отбелязване на остатъчните фекални маси. Инжектира се 20mg butylscopolamine bromide за редуциране на червните спазми. КТК се извършва чрез компютърен томограф Siemens Somatom GoUp със специализиран софтуер за КТ колонография. След извършване на топограма се преценя нивото на раздуване на колона. Дораздуването се осъществява чрез инсуфлатор на CO₂, Bracco EZ EM, индивидуални ректални катетри. Въвеждането на CO₂ е средно около 2л при плановите пациенти, а при пациентите след ВК необходимостта от допълнително раздуване е рядка, а количеството не надвишава 1л. При съобщаване за болка от страна на пациента, инсуфлирането се прекратява веднага.

При плановите КТК, подготовката на пациентите включва очистителни, диетичен режим, отбелязване на остатъчните фекални маси и прием на спазмолитик. Съществуват различни очистителни схеми на подготовка на колона, като нашият опит показва най-добра поносимост-качество се постига чрез прием на 2 сашета полиетиленгликол 1000, разтворен в 2л вода, прием на течна храна и 12ч пауза преди изследването.

КТК се извършва в последователно в две позиции на тялото на пациента – супинация и пронация. Диагностиката се извършва от рентгенолог с необходимата квалификация за това. Оцени се поносимост на процедурата, качество на подготовка, качество на отбелязване на остатъчни фекални маси, раздуване на лумена.

Резултати:

Преобладаващата част от пациентите е от женски пол 73,3% (n=22) със средна възраст 66,3г. Периодът между ВК и КТК средно е 3ч и 40мин. Средното време за извършване на КТК планоно е 2дни и 15ч. Контрастното вещество достига левия хемиколон при 88% от пациентите, а до ректум при 53% от пациентите. Двама пациента отказват приема на контрастното вещество, но те са включени в изследването като при тях се направи оценка на раздуването на колона.

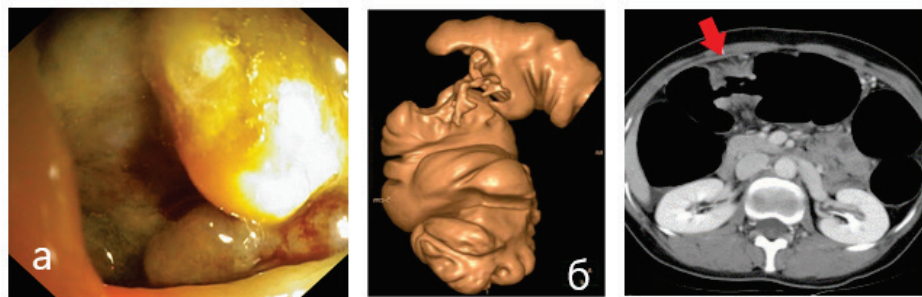
На табл.1 са представени резултатите от включените показатели.

Пациенти	Поносимост на процедурата (болка и дискомфорт)	Качество на подготовка	Качество на отбелязване на остатъчни фекални маси	Раздуване на лумена	Стадиране	Неуспех
15 непосредствено след колоноскопия	1 пациент	99,9%	90%	100%	100%	1 пациент
15 Планоно (дни след колоноскопия)	8 пациенти	85%	89%	95%	80%	4 пациенти

Обсъждане:

Резултатите показват, че КТК веднага след ВК е високо качествено диагностично средство, осигуряващо пълна оценка на дебелото черво след непълната ендоскопия. Кохортата от пациентите, която представяме е типична за най-често срещаната популация за непълна колоноскопия – женски пол и възраст над 60г.³⁻⁵ Допълнителни недостатъци на планоното КТК са дискомфорта при инсуфлирането на CO₂, повторна подготовка на колона с очистителни средства, а стадираните на КК изисква въвеждане на интравенозна контрастна материя, за която е необходима оценка на бъбречната функция (урей и креатинин).

Освен описаните в таблицата показатели, проучването ни оценя и цена-ефективност по отношение на двете изследвания. Няколко недостатъка на КТК: тя изисква скъпоструваща апаратура, в това число инсуфлатор на CO₂ и индивидуални ректални катетри.



Фигура 1: 64 годишна жена с обструктивен колоректален карцином: а/ ендоскопски изглед на туморната формация; б/ изображения от КТК

Не на последно място остава и фактът, че голяма част от пациентите няма да се върнат за повторно изследване, което води до неправилно стадиране на КК, в то – до намалена продължителност на живот.

Заключение:

КТ колоноскопията в същия ден след видеоколоноскопия има висока диагностична прецизност. В проведеното проучване демонстрираме отлично луменно раздуване и почистване, навременно стадиране. При непълна ендоскопия, проведеното КТ изследване би могло да подобри качеството и продължителността на живота при пациентите с обструктивен колоректален карцином.

1. Johnson CD, Chen M-H, Toledano AY et al (2008) Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. N Engl J Med 359:1207–1217.
2. Neri E, Halligan S, Hellström M et al (2013). The second ESGAR consensus statement on CT colonography. Eur Radiol 23:720–729
3. Shah HA, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA, Rabeneck L (2007) Factors associated with incomplete colonoscopy: a populationbased study. Gastroenterology 132:2297–2303
4. Baltes P, Bota M, Albert J et al (2018) PillCamColon2 after incomplete colonoscopy - a prospective multicenter study. World J Gastroenterol 24:3556–3566
5. Anderson JC, Gonzalez JD, Messina CR, Pollack BJ (2000) Factors that predict incomplete colonoscopy: thinner is not always better. Am J Gastroenterol 95:2784–2787

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**НОВИ ДИАГНОСТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ ПРИ
ДИАГНОСТИКАТА НА ЛЕЗИИ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА СЛЕД
АУГМЕНТАЦИОННА МАМОПЛАСТИКА**

Доц.С. Цветкова¹, К. Дойкова^{1,2}

¹ Медицински университет Пловдив, Катедра по образна диагностика

² Отделение по образна диагностика, УМБАЛ „Каспела“

**NEW DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES IN THE LESION
DIAGNOSIS OF THE MAMMARY GLAND AFTER
AUGMENTATION MAMMOPLASTY**

Assoc.Prof.Dr. S. Tsvetkova¹, Dr. K. Doykova^{1,2}

¹ Medical University, Plovdiv, Department of Diagnostic Imaging

² Department of Diagnostic Imaging, University Hospital Kaspela – Plovdiv

Резюме: Аугментационната мамопластика, въведена десетилетия назад, се превръща в рутинна оперативна, естетична и реконструктивна процедура. Диагностиката и проследяването на пациентки с мамарни импланти представлява диагностична трудност, поради противопоказанията за използването на един или друг диагностичен метод. Ехографията(УЗ) и магнитно-резонансната томография (МРТ) са двата метода с най-висока диагностична стойност и се използват рутинно за оценка състоянието на импланта и диференцицията между доброкачествени и злокачествени лезии на гърдата. В последните години се въвежда множество допълнителни приложения на базата на УЗ или МРТ, с различни диагностични цели, които повишават диагностичните възможности на двата метода. Основават се на въвеждане на интравенозна контрастна материя, оценка плътността на находката (еластография) и оценка ангиогенезата, кръвоснабдяването и пермеабилитета на съдовете на лезията на гърдата. В настоящата статия представяме новите, широкодостъпни техники, които се използват при пациентки с гръдни импланти и лезии на гърдата.

Ключови думи: аугментационна мамопластика, рак на гърдата, лезии на гърдата, ехомамография

Review: Introduced decades ago, augmentation mammoplasty is currently becoming a routine operative, aesthetic and reconstructive procedure. The diagnosis and the follow-up of patients with breast implants impose a diagnostic challenge due to the contraindications to use one diagnostic method or another. Ultrasound and magnetic resonance imaging are the two methods having the highest diagnostic value. They are routinely used to evaluate the status of the implant and the differentiation between benign and malignant breast lesions. Recently, there have been introduced multiple additional applications based on ultrasound or MRI with different diagnostic purposes which increase the diagnostic opportunities of both methods. They are based on the application of intravenous contrast material, evaluation of the stiffness of the finding (elastography), assessment of angiogenesis, blood supply and permeability of the vessels of the breast lesion. In this review

we present the new widely available techniques that are used in patients with breast implants and breast lesions.

Key words: augmentation mammoplasty, breast cancer, breast lesions, echomammography

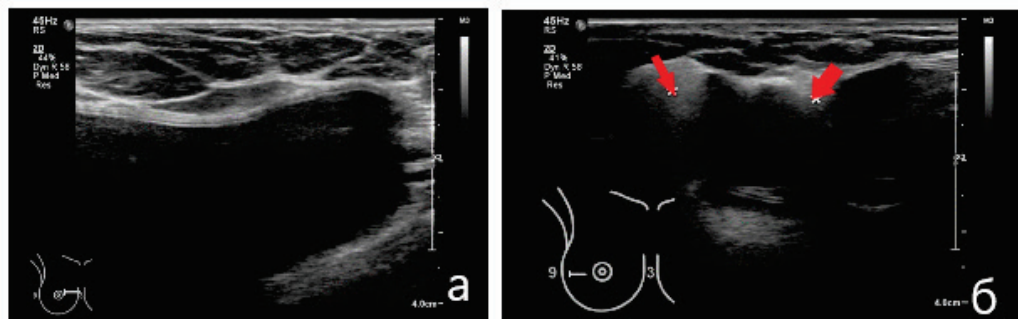
Въведение

Аугментационната мамопластика, въведена десетилетия назад, се превръща в рутинна оперативна, естетична и реконструктивна процедура. Смята се, че повече от 2млн. жени са претърпели уголемяване на гърдите, докато стотици хиляди са претърпели оперативната интервенция за възстановяване на гърдите. Различни материали се използват за направата на имплантите, но силиконият гел понастоящем е най-широко разпространен.

Диагностиката и проследяването на пациентки с мамарни импланти представлява диагностична трудност, поради противопоказанията за използването на един или друг диагностичен метод. От една страна е важно да се извършва периодична оценка на състоянието на имплантите, а от друга страна – профилактика на туморните заболявания на млечната жлеза. Ехографията (УЗ) и магнитно-резонансната томография (МРТ) са двата метода с най-висока диагностична стойност и се използват рутинно за оценка състоянието на импланта и диференциацията между доброкачествени и злокачествени лезии на гърдата. В последните години се въведоха множество допълнителни приложения на базата на УЗ или МРТ, с различни диагностични цели, които повишават диагностичните възможности на двата метода. В настоящата статия представяме новите, широкодостъпни техники, които се използват при пациентки с гръдни импланти и лезии на гърдата.

Ултразвукова диагностика

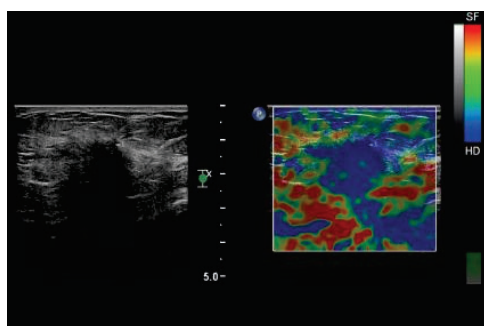
Ултразвуковата диагностика е най-широко използваният образно-диагностичен метод по цял свят. По отношение състоянието на импланта, диагностиката в В-режим е достатъчна да установи наличие руптура и изливане на силиконовата материя в ложето на импланта. Самият имплант се визуализира като аехогенна зона с нарушен контур и хиперехогенна зона сред меките тъкани на ложето на импланта (фиг1).



Фигура 1: Ехографски образ на : а/ силиконов имплант; б/ изливане на силиконовата течност в ложето на импланта.

Ултразвуковата еластография (УЗЕ) се използва за оценка и характеристика на лезиите на млечната жлеза, като проучванията показват, че тя успява да диференцира доброкачествените от злокачествените находки.^{1,2}

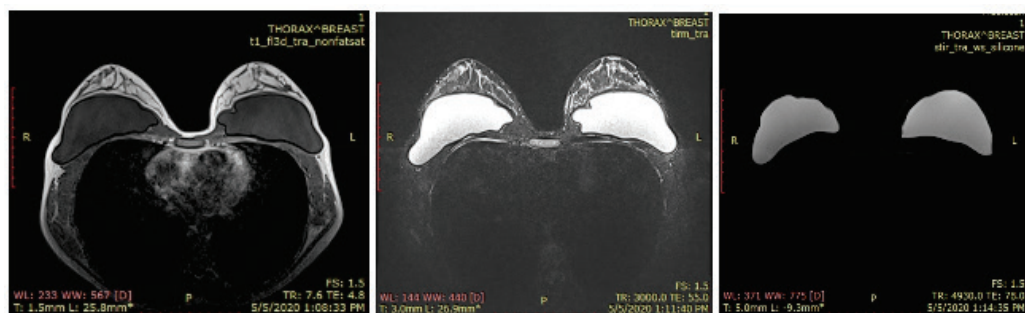
Понастоящем широкоизползваните УЗЕ техники са компресионната (Strain elastography, SE) и напречновълновата (Shear-wave elastography, SWE). Базирани върху определяне плътността на находките, те ни дават информация под формата на цветни скали за качествена или количествена оценка на плътността на тъканта (фиг.2).



Фигура 2: Ултразвукова еластография на лезия на млечната жлеза с малигнена характеристика.

Магнитно-резонансна томография

МРТ превъзхожда значително останалите образни техники, независимо от високата цена. Използвайки различни секвенции, МРТ разграничава вода, мастна тъкан, мускули, материала на импланта чрез висока пространствена и мекотъканна резолюция.³ Оценката на мамарни импланти изисква магнитно поле 1.5T, специфична бобина за изследване на млечни жлези и специфичен протокол включващ пулсови секвенции за визуализиране на силиконовото съдържимо. Изследването се извършва в prone позиция на пациентката, с млечни жлези, разположени в ложето на бобината, получаване на мултипланарни изображения в T1 и T2 секвенции (фиг.2).



Фигура 2: МРТ изображения на млечни жлези с налични силиконови импланти.

Нормалният МРТ образ включва: интактна обвивка от околната фиброзна капсула, малко до средно количество периимплантна течност и радиерни гънки.

Въвеждането на интравенозна контрастна материя (гадолиний) е препоръчително, както за диагностиката на импланта и усложненията му, така и за качествено визуализиране на паренхимата на жлезата. Динамичното МРТ изследване се използва широко, включително и за скрининг на рискови пациентки за развитие на рак на гърдата, за стадиране и постоперативно проследяване.⁴ Гадолинийт е екстрацелуларен контрастен агент, който се разпределя в съдовете и след това в интерстициума на жлезата. Благодарение на това се извършват специфични обработки на образа, оценяващи ангиогенезата, кръвоснабдяването и пермеабилитета на съдовете на лезията на гърдата.^{5,6} Използват се структурни критерии, включващи големина, форма, очертания, хомогенност на структурата, наличие на спикъли, наличие на мастни включения, отношение към съседния паренхим, подкожие и кожа, деформации

Допълнително се използват и функционални критерии, базирани на софтуер, включващ елементи на изкуствен интелект

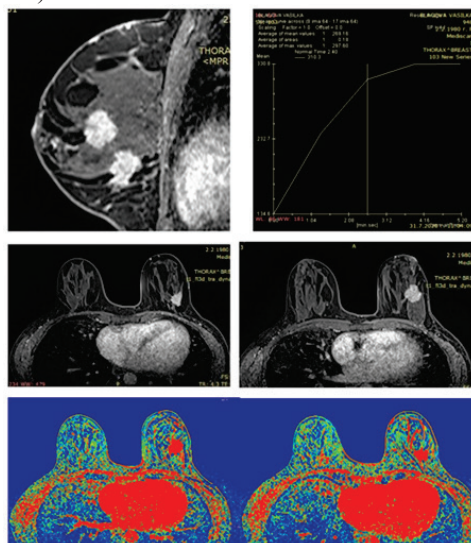
- Криви на насищане след апликация на интравенозен контраст

Тип I – предимно доброкачествена, постепенно нарастване на каптирането на контраста с времето

Тип II – среща се и при доброкачествени, и при злокачествени лезии, изразява се с оформяне на плато

Тип III – предимно злокачествена, бързо насищане с пик около втората минута и бърз wash-out

- Цветни карти /PEI-CM/ - лезиите в червено, обикновено са високо suspectни за малигненост (фиг.3).



Фигура 3: Изображения от МРТ диагностика на гърда с налични лезии в лявата млечна жлеза. Кривата на насищане след апликация на контрастното вещество и цветната карта определят находката като силно suspectна за малигнена. Хистологичната оценка и на двете находки верифицира интрадуктален карцином.

Заклучение:

Усложненията, свързани с мамарната аугментация, представляват клинично, диагностично и терапевтично предизвикателство. Мамографията при тези пациентки има ограничени приложение. Ултразвуковите и МРТ техниките ни дават достатъчна оценка за определяне на диагностичния и терапевтичния план, както по отношение състоянието на импланта, така и при лезиите на млечната тъкан и диференцирането им.

1. Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology. 2006;239:341–350
2. Cho N, Jang M, Lyoo CY, Park JS, Choi HY, Moon WK. Distinguishing benign from malignant masses at breast US: combined US elastography and color doppler US--influence on radiologist accuracy. Radiology. 2012
3. Amano Y, Aoki R, Kumita S, Kumazaki T (2007) Siliconseselective multishot echo-planar imaging for rapid MRI survey of breast implants. Eur Radiol 17(7):1875–1878
4. Demartini W, Lehman C. A review of current evidence-based clinical applications for breast magnetic resonance imaging. Top Magn Reson Imaging. 2008;19(3):143–50
5. Tagliafico A, Piana M, Schenone D. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication; The Breast 49(2020) 74-80;
6. European Society of Radiology (ESR). Medical imaging in personalised medicine: a white paper of the research committee of the ESR. Insights Imag 2015;6:141e55

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

ГОЛЯМА ХИАТАЛНА ХЕРНИЯ - ВЕЛИКАТА ИМИТАТОРКА

Александър Георгиев¹, Силвия Цветкова¹, Катя Дойкова¹

¹ Медицински Университет Пловдив,

Катедра по Образна диагностика, Пловдив, България.

BIG HIATAL HERNIA – THE GREAT MIMIC

Aleksandar Georgiev¹; Silvia Tsvetkova¹; Katya Doykova¹

**¹ Medical University Plovdiv, Department of Diagnostic Imaging,
Plovdiv; Bulgaria**

Резюме:

Много пъти сме чували израза: „Болестите не четат книги“, казано от неизвестен автор, но потвърдено отново и отново от историята на медицината. С други думи, болестите имат лошия навик, понякога да демонстрират клинични симптоми, на други заболявания. Представената серия от случаи е потвърждение на максимата, казана в началото. Случай 1: Мъж - на 68 години; Случай 2: Жена - на 58 години. Историята на пациента и резултатите от физикалния преглед са почти идентични. И двата случая са изпратени в отделението по образна диагностика от различни клиницисти. Първоначално те подозират инфаркт като основна диагноза, но ЕКГ изследването го отхвърля. Поради находките от аускултация и при двамата пациенти се подозира кухинен белодробен процес/пневмония като последваща диагноза. Находки от изображения на рентгенография на гръден кош и КТ - Хиатална херния на стомаха. Пациентите с големи хиатални хернии често имат стомашно-чревни симптоми като дисфагия и парене зад гръдната кост, но други симптоми, причинени от хиатални хернии, са изключително редки. Анатомичната локализация на процеса може да обясни богатата палитра от симптоми, с които може да се прояви това заболяване.

Abstract:

Many times, we've heard the sentence: "Diseases don't read books", said by unknown author, but validated time and time again, through The History of Medicine. In other words, diseases have the bad habit, at times, to demonstrate clinical symptoms of other diseases. The presented case series is confirmation of the maxim, said in the beginning. Case1: Male - 68 years old; Case2: Female - 58 years old. The patient's history and physical examination results are almost identical. Both cases were sent to the imaging department by different Clinicians. Initially, they have suspected heart attack as the prime diagnose - EKG examination dismissed it. Cause of auscultation findings, in both patients a substantially hollow pulmonary process/pneumonia was suspected as a subsequent diagnose. Imaging findings on chest X-ray and CT – Hiatal hernia of the stomach. Patients with big hiatal hernias often present with gastrointestinal symptoms such as dysphagia and heart burn, but other symptoms caused by hiatal hernias are extremely uncommon. The anatomical localization of the process can explain the rich palette of symptoms that this disease can manifest with.

Key words: Big hiatal hernia; CT; Clinical/Imaging discrepancies

Introduction:

Many times, we've heard the sentence: "Diseases don't read books", said by unknown author, but validated time and time again, through The History of Medicine. In other words, diseases have the bad habit, at times, to demonstrate clinical symptoms of other diseases. In fact, even the best and most experienced diagnostician is limited by the capabilities of physical examination. That is the reason why Imaging is an essential part of the arsenal of modern medicine. It is important that any discrepancies in Clinical and Imaging findings are reported. This provides the capability of building a more complete picture of pathological processes and far more accurate diagnosis. We present another confirmation of the maxim, said in the beginning, by demonstrating the following two, very similar cases from our recent practice.

Aim: To focus the reader's attention on a common disease with a rare clinical manifestation, that can successfully mimic many other diseases.

Case Series:

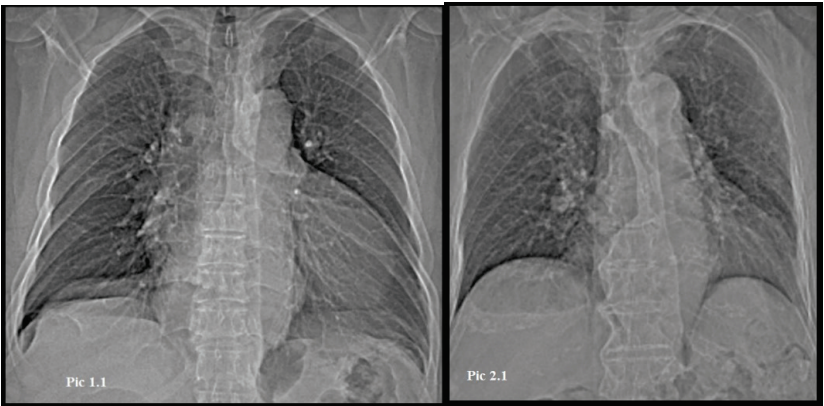
Background: Both cases were sent to the imaging department by different clinicians in two consecutive days. Case1: Male - 68 years old; Case2: Female - 58 years old. The patient's history and physical examination results are almost identical. History Case1/Case2: For several months, prior to the exam, the patient feels chest pain under the breastbone and heart palpitations. He/she is gasping for breath when lying on the back, especially at night, and prefers to sleep in a higher position. He/she gets tired more easily and can't eat well. He/she has high blood pressure from time to time, but doesn't take any medications. Reason for current visit: Severe pain behind the breastbone. Physical examination Case1: Man of apparent age corresponding to the actual. Height - 182 cm. Weight - 119 kg. Auscultation: Respiration rate - the norm, in the area of the sternum can be heard wet whistle, on both sides. RR - 163/95. Temperature - 36, 5 °C. Physical examination Case2: Women of apparent age corresponding to the actual. Height - 168 cm. Weight - 87 kg. Auscultation: Respiration rate - the norm, in the area of the wet whistles in the base of the lungs, and near sternum. RR - 157/103. Temperature - 37 °C In order to exclude the diagnose "heart attack" EKG was performed on both patients. It shows signs of left ventricular hypertrophy, without evidence of heart attack or ischemia. Both patients were sent to the Imaging department, for Chest X-ray, with suspected Clinical diagnose: Case1 - "Bronchiectasis disease"/"Partially expectorated echinococcus cyst"/Case 2 - "Lung abscess"/"Pneumonia". After Chest X-rays were performed, a Barium contrast examination or a CT scan was suggested to the Clinicians. Both Case 1 and Case 2 were sent back to the imaging department for native CT scan of the chest.

Methods:

Facial chest X-rays are performed on digital X-ray system. With low dose imaging protocols. Computed tomographies of the chest and upper abdomen are performed on 128 slice CT. Ultra low dose scanning protocol is used. The images are reconstructed with standard filter on 1 mm slice thickness. The cases are presented by axial images and MIP 3D reconstructions.

Results:

X-ray findings – identical in both cases: There are no X-ray signs of a present, active, pulmonary disease. The cardiac shadow is with marked left ventricular contour and an expanded waist. The angle, between the two main bronchiec, is obtuse. In the lower mediastinum a mixed shadow, with sharp and smooth contours and almost ovoid shape, can be seen. The gas bubble of the stomach is missing or deformed. Conclusion: X-ray findings suspected for hiatal herniation of the stomach. Case1: Pic 1.1/Case2: Pic 2.1



CT findings – identical in both cases: There are no CT signs of a present, active, pulmonary disease. On sagittal, frontal and axial view, well evident hiatal herniation of stomach is visible. Hetero-dense, well demarcated formation appears in lower mediastinum. The described finding is positioned in front of descendant aorta and on the back side of the heart, which is pushed towards the front chest wall. A little more than 1/3 of the stomach is in the thorax. The esophagus is pleated and with open lumen. Conclusion: CT findings for hiatal herniation of the stomach. Case1: Pic 1.2; 1.3, 1.4/Case2: Pic 2.2, 2.3, 2.4



Discussion:

A hiatus hernia (hiatal hernia) is the protrusion of the upper part of the stomach into the thorax through the esophageal hiatus. It can be congenital or acquired. (Rajagopal, 2013) Approximately 60% of individuals aged 50 or older have a hiatal hernia. (Kahrilas, 2008; Winans, 1972) Obesity is considered to be the most common cause of herniation. (Rajagopal, 2013; Kahrilas, 2008; Winans, 1972) Two main types of hiatal hernias exist: sliding and paraesophageal. Patients with big hiatal hernias often present with gastrointestinal symptoms such as dysphagia and heart burn, but other symptoms caused by hiatal hernias are extremely uncommon. (Chou, 2014; Mitiek 2010) The discomfort that a patient experiences is due to the reflux of gastric acid, air, or bile. Hiatal hernia has often been called the "great mimic" because of its ability to resemble other diseases. (Rajagopal, 2013) The anatomical localization of the process can explain the rich palette of symptoms that this disease can manifest. Hiatal hernia can compress and dislocate the lungs, the heart, main vessels and nerves, and can mimic all the symptoms common to these systems. The herniation can also mimic neoplasm due to its volume nature. (Chou, 2014; Mitiek 2010). The fact that two patients, in two consecutive days, were received in the imaging department, with the same rare manifestation of a common disease, provoked us to write this Case Series. We must not forget that hiatal hernia - common and usually asymptomatic disease can pose some extreme difficulties for the Clinician during the diagnostic process.

References:

1. Rajagopal, Anita¹; Ascoti, Anthony² 1210, Critical Care Medicine: December 2013 - Volume 41 - Issue 12 - p A309 doi: 10.1097/01.ccm.0000440442.15830.13
2. Kahrilas, P. et al. "Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia." *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 22 4 (2008): 601-16 .
3. Winans CS. Hiatus hernia. Its significance in the elderly patient. *Geriatrics*. 1972 Oct;27(10):69-78. PMID: 4576293.
4. Chou CJ, Su HM. An unusual cause of dyspnea: giant hiatal hernia followed by Takotsubo cardiomyopathy. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2014 Sep;30(9):484-485. DOI: 10.1016/j.kjms.2014.02.006.
5. Mitiek MO, Andrade RS. Giant hiatal hernia. *Ann Thorac Surg*. 2010 Jun;89(6):S2168-73. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.022. PMID: 20494004.

**ОСТРА ГЕНЕРАЛИЗИРАНА ЕКЗАНТЕМАТОЗНА ПУСТУЛОЗА
СЛЕД ПРИЕМ НА ХИДРОКСИХЛОРОХИН –КЛИНИЧЕН
СЛУЧАЙ**

Татяна Григорова*, Румяна Григорова**
*** МИ на МВР-София, ** Пи Пи Ди България****

**HYDROXYCHLOROQUINE-INDUCED ACUTE GENERALIZED
EXANTHEMATOUS PUSTULOSIS:
A CASE REPORT**

Tatiana Grigorova*, Romyana Grigorova**

*** Medical Institute of the Ministry of Interior - Sofia, * PPD-Bulgaria****

Abstract: Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a rare drug eruption presenting with an acute, extensive formation of nonfollicular sterile pustules on an erythematous and edematous base. AGEP is often induced by drugs and is a rare adverse effect of hydroxychloroquine (HCQ) too. HCQ is an antimalarial drug that has been widely used in treatment of dermatologic and rheumatologic diseases. Recently the use of HCQ has raised because of the use of HCQ for treatment of COVID 19 and the number of reported cases of AGEP has significantly increased. We report a case of AGEP induced by HCQ in 77 old woman with generalized osteoarthritis who had been taking HCQ for a few days and then developed a diffuse erythematous and edematous pustular eruption. Clinical and pathologic findings were consistent with a diagnosis of AGEP and complicated clinical course with development of renal failure that required hospitalization. The patient was treated with steroids and supportive measures. The rash resolved after 16 days. HCQ is now commonly used off-label for the treatment of COVID-19 in combination with drugs, at doses and in populations where it is not typically used. Even in short course therapy AGEP should be recognized as a potential adverse effect of HCQ. Although AGEP is a rare adverse event and drug eruption clinicians should keep in mind the possibility of this severe skin eruption so that it could be diagnosed early and treated properly.

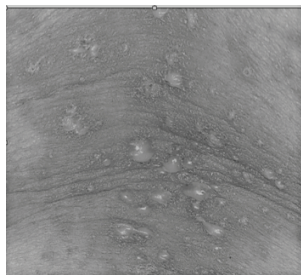
Key words: Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), Hydroxychloroquine

Острата генерализирана екзантематозна пустулоза (ОГЕП) е относително ново заболяване - през 1980г. Beylot и съавтори (3) за първи път описват няколко случая като ОГЕП (Beylot, 1980). По-късно Roujeau и съавтори определят ОГЕП като рядко кожно заболяване, което често се предизвиква от прием на медикаменти и в над 90% от случаите от антибиотици (Roujeau, 1991). ОГЕП се характеризира с остро начало и дифузно разпространени нефоликуларни точковидни асептични пустули, покриващи еритематозна кожа. Този кожен екзантем често е придружен от леко повишение на температурата (<38 °C), левкоцитоза и спонтанно отзвучаване в рамките на 17 дни, което обикновено е последвано от десквамация. Характерни са многобройни, нефоликуларни, интраепидермални или субкорнеални стерилни пустули с размер до 5 мм на обширен еритематозен фон, при липса на бактериална инфекция, като неутрофилите се появяват след Т-клетъчна инфилтрация (Stephanie, 2020). Заболяването принадлежи към групата на

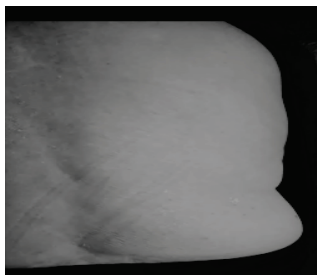
нежеланите кожни лекарствени реакции от забавен тип, хетерогенна група Т-клетъчно медираны реакции на свръхчувствителност, които включват животозастрашаващи състояния с тежки кожни нежелани реакции като синдром на Steven-Johnson, токсична епидермална некролиза, DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)(Mockenhaupt, 2012). Развитието на ОГЕП обикновено се провокира от медикаменти(Sidoroff,2012). ОГЕП представлява рядко заболяване с честота 1-5 случая на 1млн годишно(Sidoroff,2012) и е сред нежеланите лекарствени реакции, свързани с употребата на Хидрохлорохин (Paradisi,2008; Mohaghegh, 2018; Delaleu, 2020). Хидроксихлорохин (Х) (познат и с търговското име Плаквенил), принадлежи към групата на медикаменти за лечение на малария. Неговите имуносупресивни и противовъзпалителни свойства обуславят използването му и при лечението на ревматични и дерматологични заболявания(Charfi, 2015). Сега, в извънредните условия, наложени от пандемията на COVID-19, Х често се използва и of lable за лечение на COVID-19 (Delaleu, 2020; Atzori, 2020;Satarker, 2020),тъй като понастоящем няма налично специфично лечение за COVID-19 (Keni,2020), а антималярийните медикаменти Хлорохин (CQ) и Хидроксихлорохин (HCQ) показват обещаващ потенциал в борбата с COVID-19 (Devaux, 2020; Sahraei 2020;Gevers 2020). От друга страна Х, използван за лечение на COVID-19, се сочи като типичен пример за широк спектър от кожни нежелани лекарствени реакции - ОГЕП, DRESS, летална токсична епидермална некролиза.(Sharma 2020). Независимо от това, предвид липсата на ясно ефективни интервенции за лечение на COVID-19, Х се използва of lable в комбинация с лекарства, в дози и в популации, където традиционно не би се използвал (Delaleu, 2020).В нашата страна препарат, съдържащ Х, има разрешение за внос и употреба от 20-05-2020г (ИАЛ), а със заповед на Министъра на здравеопазването(13.04.20202) Х е разрешени за лечение на COVID19. Нарастващата употреба на Х в условията на пандемия, а в нашата страна, включително и при по-голям брой пациенти с ревматологични заболявания, налага добро познаване на неговите тежки нежелани странични ефекти, дори ако те са с ниска честота, за да бъдат разпознати и лекувани своевременно и адекватно.

Клиничен случай и обсъждане: Представяме клиничен случай на ОГЕП при жена на възраст 77 години, която постъпи в отделението по Клинична алергология през спешна помощ поради медикамент-индуциран обрив. Пациентката живее сама и е трудно подвижна поради заболяване на опорно-двигателния апарат - генерализирана остеоартроза. В ежедневните си битови нужди се подпомага от съседите. Анамнестичните данни бяха получени от нея и медицинската документация, която тя носеше за придружаващите заболявания и проведени преди хоспитализацията изследвания. Пациентката съобщи, че 2 дни преди хоспитализацията забелязала зачервяване и обрив по лицето, торса и крайниците. Имала неприятни усещания на местата с обривите, които описва като парене и лек сърбеж. Отрича да е имала промяна в гласа, усещане за дразнене в гърлото, задух, оток на езика, разтрисане или повишена температура. Не е преглеждана от лекар, но от 2 дни започнала прием на антихистаминов медикамент, без ефект върху обрива. Отрича наличие на алергични заболявания и псориазис в личната и фамилна анамнеза, не са описани и в придружаващата медицинска документация. 4 месеца преди хоспитализацията пациентката провела лечение с конвенционални дози Паратрамал, Мовалис и Фладексин, допълнително при засилване на ставните болки. След проведеното лечение са проведени контролни изследвания – креатинин, пълна кръвна картина, АСАТ, АЛАТ - в референтни стойности (2 месеца преди хоспитализацията). Освен Плаквенил през последните 2 седмици пациентката приемила инцидентно по 1 таблета Нуروفен на 2-3 дни при засилване на ставните болки. Генерализираният пустулозен кожен екзантем и социалните рискови фактори определиха хоспитализацията като задължителна за провеждане на диагностични изследвания, проследяване и лечение.

При хоспитализацията се установиха характерните за ОГЕП кожни изменения по торса, крайниците и лицето (снимки 1,2,3) - генерализиран еритематозен обрив с широко разпространени нефоликуларни, точковидни пустули.



Снимка 1



Снимка 2



Снимка 3

Установените промени в опорно-двигателния апарат съответстваха на данни за генерализирана остеоартроза с ангажиране на малките стави на ръцете, носещите стави и раменните стави. Лабораторните тестове показаха повишени нива на С-реактивен протеин (92.2mg/l; референтна област 03-6 mg /l), левкоцитоза ($20,8 \times 10^9/l$; референтна област $2.0-7.8 \times 10^9/l$), с неутрофилия ($17.8 \times 10^9/l$; референтна област $1,6-7,4 \times 10^9/l$). Серумният креатинин беше повишен ($240 \mu\text{mol /l}$; референтна област $58-127 \mu\text{mol /l}$). Нивата на чернодробните ензими бяха нормални. Резултатът от бактериологично изследване за пустула беше отрицателен. Кожна биопсия не беше проведена поради отказа на болната. Диагнозата ОГЕП беше поставена според критериите на European Severe Cutaneous Adverse Reactions study group за ОГЕП (Sidoroff, 2007) въз основа на бързото развитие на типичен пустулозен обрив, няколко дни след започване на прием на X, типичните кожни изменения, изразена левкоцитоза и неутрофилия ($> 7 \times 10^9/L$), отрицателно микробиологично изследване на пустула, отзвучаване на обрива след прекратяване приема на провокиращия медикамент, липсата на лична или фамилна анамнеза за псориазис и псориазисен артрит. Приемът на X беше преустановен още при хоспитализацията. Поради наличието на бъбречна недостатъчност стартира терапия със системни кортикостероиди с постепенно намаляване на дозата, венозна рехидратация и локални стероиди. По време на клиничния престой пациентката беше афебрилна, без лимфаденопатия или ангажиране на мукозите, със стабилни витални показатели. Бяха проследени лабораторните показатели. Още по време на хоспитализацията започна фазата на десквамация. След едноседмично лечение и нормализиране на лабораторните показатели, при силна редукция на кожните изменения пациентката беше изписана. На контролен преглед 10 дни по-късно беше без обрив, а при последващо проследяване в рамките на един месец след дехоспитализацията пациентката беше спокойна, без рецидив на обрива. В представения случай диагнозата ОГЕП беше поставена с оценка RegiSCAR, за сигурен (случай 8 точки), (Sidoroff, 2007), макар че един от показателите, образуващ оценката беше невъзможно да се приложи, тъй като пациентката отказа кожна биопсия, а приемът на Нуорофен е възможно да е компроментирал преценката за повишена температура на пациентката в дома и - показател, формиращ допълнително точки при оценката. Хидроксихлорохинът е описан като рядка причина за ОГЕП. При анализ на публикациите за периода 1993 и 2007 г. са установени само 16 доклада за ОГЕП предизвикан от прием на X за 14 години (Paradisi, 2008), а за периода 2008-2018г. Mohaghegh и съавтори (Mohaghegh, 2018) съобщават, че са установили само още 9 публикации. При доклад на случай на ОГЕП, индуциран от прием на X при пациент с COVID-19, авторите правят анализ на публикувани до април 2020 г в базата данни на PubMed на всички рецензирани статии, като са използвали ключови думи за търсене: „хидроксихлорохин“ и „остра генерализирана екзантематозна пустулоза“ - установени са 35 случая. (Delaleu, 2020).

COVID-19 продължава да доминира в заглавията в научния печат, излизат много доклади, свързани и с различните кожни прояви при това заболяване, но повишената употреба на X в условията на тази пандемия е факт.

Заклучение: X е описан като рядка причина за ОГЕП, но сега в извънредните условия, наложени от пандемията на COVID-19, X често се използва и of lable за лечение на COVID-19. Лекарите следва да имат предвид възможността за този рядък, но тежък страничен ефект и X да се прилага с внимание, особено ако не се използва в условия на клинично изпитване, където информацията за нежеланите събития и мониторингът са по-щателни. Представеният случай, подчертава, че дори при няколко дневен прием на X в конвенционални дози ОГЕП може да бъде нежелан страничен ефект. Макар при по-леките случаи да се наблюдава спонтанно оздравяване след спиране въздействието на медикамента, съществуват и случаи с тежко протичане, затегнат ход, системно засягане и лоша прогноза, която често се определя от тежестта на съпътстващите заболявания. Конкретно представеният случай постави и проблеми от социален аспект за съвременните диагностика и лечение на самотни възрастни и стари хора с това заболяване.

Използвана литература:

1. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS Acute generalized exanthematic pustuloses (four cases), *Ann Dermatol Venerol*. 1980;107:37–48
2. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol*. 1991;127:1333-1338
3. Stephanie L. Mawhirt, David Frankel, and Althea Marie Diaz Cutaneous Manifestations in Adult Patients with COVID-19 and Dermatologic Conditions Related to the COVID-19 Pandemic in Health Care Workers *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020; 20(12):75
4. Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:1–17
5. Sidoroff A Acute generalized exanthematous pustulosis. *Chem. Immunol. Allergy*. 2012;97:139 148.
6. Paradisi A, Bugatti L, Sisto T, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine: three cases and a review of the literature. *Clin Ther*. 2008;30:930-940
7. Fatemeh Mohaghegh, Minoo Jelvan, and Parvin Rajabi A case of prolonged generalized exanthematous pustulosis caused by hydroxychloroquine-Literature review; *Clin Case Rep*. 2018 Dec; 6(12): 2391–2395
8. Jérémie Delaleu, Benjamin Deniau, Maxime Battistella, Adèle de Masson, Benoit Bensaid, Marie Jachiet, Ingrid Lazaridou, Martine Bagot, Jean-David Bouaziz, and Saint-Louis CORE (COvid REsearch) group, on behalf of Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine prescribed for COVID-19; *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Sep; 8(8): 2777–2779
9. Ons Charfi, Sarrah Kastalli, Rym Sahnoun, and Ghazlane Lakhoua Hydroxychloroquine-induced acute generalized exanthematous pustulosis with positive patch-testing; *Indian J Pharmacol*. 2015 Nov-Dec; 47(6): 693–694
10. Laura Atzori, Stefania Perla, Maria Giovanna Atzori, Caterina Ferrelli, Franco Rongioletti Cutaneous drug eruptions associated with COVID-19 therapy *JAAD International*. 2020 Jul; 1(1): 73–76.
11. Sairaj Satarker, Tejas Ahuja, Madhuparna Banerjee, Vignesh Balaji E, Shagun Dogra, Tushar Agarwal, and Madhavan Nampoothiri Hydroxychloroquine in COVID-19: Potential Mechanism of Action Against SARS-CoV-2 *Curr Pharmacol Rep*. 2020 Aug 24 : 1–9
12. Keni R, Alexander A, Nayak PG, Mudgal J, Nandakumar K. COVID-19: emergence, spread, possible treatments, and global burden. *Front Public Heal*. 2020;8:216.
13. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:19–20.
14. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:1–3..
15. Gevers S, Kwa MSG, Wijnans E, van Nieuwkoop C. Safety considerations for chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Sep; 26(9):1276–1277.
16. Sharma A.N., Mesinkovska N.A., Paravar T. Characterizing the adverse dermatologic effects of hydroxychloroquine: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020 S0190-9622(20)30564-8
17. Sidoroff A., Dunant A., Viboud C., et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case-control study (EuroSCAR) *British Journal of Dermatology*. 2007;157(5):989–996.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

COVID-19 И ИЗВЪНБЕЛОДРОБНИ ПРОЯВИ: НЯКОИ ПРОБЛЕМИ И СЛУЧАИ ОТ ПРАКТИКАТА

Фредерик Григоров*, Татяна Григорова

***МУ-Плевен, УМБАЛ-Плевен, **МИ на МВР-София**

COVID-19 AND EXTRAPULMONARY MANIFESTATIONS: SOME PROBLEMS AND CASES FROM PRACTICE

Frederik Grigorov*, Tatiana Grigорова

***MU-Pleven, UMHAT-Pleven, ** Medical Institute of the Ministry of Interior - Sofia**

Abstract: Since December 2019, the new coronavirus (SARS-CoV-2) has caused a global pandemic with a huge medical and socio-economic result. Initially, the most commonly reported clinical manifestations of COVID-19 were from the respiratory system and the emphasis was on fever. Subsequently, however, a number of publications addressed the extrapulmonary manifestations of COVID-19, as well as the asymptomatic course of the infection, which are a major challenge for controlling the spread of the infection. This article presents some of the most commonly reported extrapulmonary manifestations and several cases of patients with heart disease in whom, according to the clinical manifestations of the patients and the completed questionnaire, there is no suspicion of SARS-CoV-19 infection, but the result of the SARS-CoV-19 test in these patients is positive. Problems of timely and correctly diagnosed such patients, asymptomatic or with extrapulmonary manifestations are discussed, which in our opinion is essential for controlling the spread of infection and for providing timely and quality medical care, to ensure reliable protection of medical professionals who are at increased risk for infection and thus to reduce the pressure on the health system by limiting the spread of infection.

Key words: COVID-19, medical professionals, extrapulmonary manifestations

От началото на пандемията са проведени много проучвания по отношение на патофизиологията, клиничните прояви, начините за лечение на болните инфектирани със SARS-CoV-2, натрупаха се много знания, които непрекъснато се допълват и развиват, но инфектирането със SARS-CoV-2 продължава да се разпространява и да е причина за висока заболяемост и леталитет. Докато респираторните прояви на COVID-19 са добре проучени и широко обсъждани в научната литература, по-новите проучвания показват, че проявите на инфекцията със SARS-CoV-2 не се ограничават само до клинични прояви от страна на дихателната система. Множество проучвания показват многообразие в клиничните прояви при пациентите с COVID-19, включително извънбелодробни клинични прояви, имащи отношение към прогнозата, а и към разпространението на инфекцията, а също и към асимптомно заразноносителство, с потенциал за неразпознавано разпространение на инфекцията (Noh, 2020), което е и трудно контролируемо. За ограничаване на разпространението на инфекции с характер на пандемия от решаващо значение са мерките за контрол, но когато от 23% до 50% от инфектираните са безсимптомни (Liu, 2020; Khan, 2020; Yu, 2020; Qian, 2020; Noh, 2020), традиционните мерки за контрол, основани само на симптоми, е вероятно да са малко ефективни. Проследяването на контактите и изследването

на контактните може съществено да ограничи разпространението на SARS-CoV-2, но при твърде висок относителен дял на асимптомни заразноносителни, тези мерки са с ограничен ефект. Инфектирани пациенти със SARS-CoV-2 може да бъдат пропуснати, когато са асимптомни, без респираторни симптоми или са с извънбелодробни клинични прояви, ако фокусирането е само върху респираторни симптоми и фебрилитет. Освен това фебрилитетът при възрастни и стари хора и при коморбидитет може да бъде по-късна клинична проява на COVID-19. Известно е, че работещите в системата на здравеопазването са изложени на висок риск за инфектиране (Chen, 2005). Обръща се внимание, че тесният, непосредствен и продължителен контакт с носители на SARS-CoV-2 (болни от COVID-19) създава значително повишен риск от предаване и на SARS-CoV-2 чрез отделяните от инфектираното лице секрети или аерозолни капчици при нормално дишане, говор или кашляне (Cook, 2020; van Doremalen, 2020). Съобщава се по-голям риск за инфектиране и по-висока заболяемост от COVID-19 сред работещите в системата на здравеопазването (Treibel, 2020; Hunter, 2020; Shields 2020). Проучване показва, че работещите в системата на здравеопазване на първа линия имат 3,4 пъти по-висок риск за заразяване (Nguyen, 2020). Акцентира се върху необходимостта от идентифициране на асимптомните медицински специалисти в болниците, за предотвратяване на разпространението на COVID-19 и този подход се определя като критично важен за защита на болните и болничния персонал (Lucy, 2020). Възможни са проблеми за установяването на лицата, при които инфекцията със SARS-CoV-2 протича асимптомно или с леки клинични прояви на COVID-19 (Burgess, 2020). В този аспект интерес представляват данните от скорошна публикация (Mesnil, 2020), че сероконверсията при медицинските специалисти е подобна на тази, на работещите в болничната администрация и че сероконверсията при работещите в COVID-19 структури и при работещи в не-COVID-19 структури също е сходна. Това според авторите е положителен ефект от обучението за хигиенни и защитни мерки на работещите в здравеопазването и указва положителното въздействие на обучението за защитни мерки, което се подкрепя и от факта, че в отделенията за интензивно лечение и грижи са установени най-ниските нива на сероконверсия (Shields, 2020), в които обаче се осигурява и по-добра защита за персонала. Същевременно относителният дял на лицата с установени антитела срещу SARS-CoV-2 сред работещите в системата на здравеопазването е по-висок в сравнение с общата популация. Съобщава се за асимптомно носителство на SARS-CoV-2 при 2,4% от изследваните работещи в здравеопазването и за установени антитела срещу SARS-CoV-2 сред 17,1% от същите изследвани асимптомни лица (Shields, 2020), а също за асимптомна сероконверсия сред 44% от работещите в педиатрично диализно звено (Hains, 2020). По всичко изглежда, за намаляване на разпространението и за своевременно предприемане на подходящите диагностични и лечебни мерки при пациентите и за осигуряване нужната защитеност на медицинските специалисти, от решаващо значение е медицинските специалисти, освен да използват препоръчаните лични предпазни средства за защита, особено тези от първа линия, да познават многообразието и да идентифицират правилно и своевременно, многото и различни клинични прояви на COVID-19. Обичайно има фокусиране предимно върху най-критичните симптоми от страна на дихателна система, а другите извънбелодробни клинични прояви на COVID-19 могат да останат неразпознати или да бъдат пренебрегнати, особено при липса на описваните типични респираторни симптоми или при многообразна симптоматика, особено при пациенти в тежко състояние или в условия на спешност. Както при клиничния преглед, така и при провежданите инструментални изследвания, контактът с пациентите обичайно е близък, непосредствен и продължителен и ако медицинските специалисти не са предприели нужните мерки за защита, поради липса на типичните респираторни симптоми при пациентите, се създава значително повишен риск от предаване на новия коронавирус SARS-CoV-2. Редица проучвания показват че пациентите, инфектирани със SARS-CoV-2, имат сходни лабораторни промени (повишени нива на d-dimer >1 µg, на лактатдехидрогеназа, на CRP, FDP и фибриноген, понижено ниво на антитромбин, повишена тромбоцитна активност

и др. (Wang, 2020; Huang, 2020; Chen, 2020; Guan, 2020; Richardson, 2020; Frater, 2020; Wu, 2020; Lippi, 2020; Deng, 2020; Han, 2020; Zhang, 2020). Съобщават се симптоми от страна на гастро-интестиналния тракт (гадене, повръщане, диария и/или коремен дискомфорт, загуба на апетит, болка в епигастриума и др.) (Huang, 2020; Lee, 2020; Wong, 2020; Hormati, 2020; Azwar, 2020; Pan, 2020; Zhang 2020; Siegel, 2020; Li, 2020; Borges do Nascimento, 2020; Jin, 2020), които могат да се проявят преди появата на типични респираторни симптоми (Wang 2020; Yang, 2020; Holshue, 2020) или при липса на каквито и да било респираторни симптоми (Wahab, 2020). Проучванията показват, че асимптомни пациенти могат да отделят вирусни частици COVID-19 в изпражненията си (Tian, 2020; Gu, 2020; Li, 2020; Nouri-Vaskeh, 2020; Kotfis, 2020), но е неясно дали тези частици са инфекциозни и възможно ли е фекално-орално предаване на SARS-CoV-2. Проучване показва, че бъбреците са третият най-често увреден орган след белите дробове и сърцето при тези, които са починали поради COVID-19 (Li, 2020). Описан е случай с остро настъпила бъбречна увреда, без признаци на респираторно заболяване (Peleg, 2020). Кожни прояви при пациенти с COVID-19 се съобщават по-рядко, но могат да бъдат сериозно предизвикателство за клиничната практика. Описват се многообразни кожни прояви (Recalcati, 2020; Tammaro, 2020; Marzano, 2020; Riphagen, 2020; Henry, 2020; Amatore, 2020; van Damme, 2020; Estébanez, 2020; Henry, 2020; Joob, 2020) - еритематозен обрив, генерализирана уртикария, подобни на варицела лезии, изолирани херпетични лезии, везикуларни лезии на гърба, сърбеж и дисеминирани еритематозни плаки без кашлица или фебрилитет, фебрилитет с еритематозни и оточни ануларни плаки, обхващащи горните крайници, гърдите, шията, корема без кашлица или диспнея, дисеминирана уртикария с фебрилитет и последваща изява на респираторни симптоми и др. Съобщават се неврологични прояви при пациенти с COVID-19 (Wu, 2020; Paybast, 2020; Wang H.-Y., 2020; Wang M, 2020), които са важни за ранно разпознаване и лечение. Непрекъснато се увеличават публикациите насочващи вниманието към сърдечните увреди при инфектирани с COVID-19 и към проявите на COVID-19 инфекцията при болни със сърдечно-съдови заболявания (CC3), значението им за прогнозата, но и за разпространението на инфекцията. Сред съобщаваните прояви от страна на сърдечно-съдовата система при инфектирани с COVID-19 са миокардно увреждане, миокардит, аритмии, кардиомиопатия и сърдечна недостатъчност (Garg, 2020; Zhou, 2020; Chen, 2020; Long, 2020; Driggin, 2020; Huang, 2020; Wang, 2020; Yang X., 2020; Lippi, 2020; Liu, 2020; Wang, 2020; Bhatla, 2020; Amaratunga, 2020; Huang, 2020; Lippi, 2020; Liu, 2020; David, 2020). При болните с COVID-19 и анамнеза за CC3 по-често се установява миокардна увреда от тези без CC3 (Lala, 2020). От друга страна при пациенти с COVID-19 анамнезата за CC3 е свързана с до петкратно по-висок леталитет в сравнение с тези без CC3 (Long, 2020; Wu, 2020; Chatterjee, 2020). Установено е и развитието на синдром на Takotsubo при инфектирани с COVID-19 (Bottiroli, 2020, Solano-López, 2020; Minhas, 2020; Meyer, 2020; Sala, 2020). При извършване на прегледи или на инструментални изследвания (напр. трансторакална ехокардиография) има близък контакт на изследвания с пациента за времето на изследване, който период допълнително се удължава ако се извърши и транsezофагеална ехокардиография (Lichtenauer, 2020) и има препоръки за специална защита на медицинския персонал при провеждане на тези изследвания.

Представят се 6 клинични случая на болни постъпили за лечение в кардиологична клиника по повод на CC3 и с характерни за сърдечно болни оплаквания (Табл.1). Всички те са афебрилни при хоспитализацията и са отговорили отрицателно на въпросите от унифицирания въпросник за идентифициране на контактни на COVID-19 и на суспектни за инфектирани със SARS-CoV-2 пациенти. Не са установени характерни за COVID-19 рентгенографски белодробни изменения. На всички хоспитализирани болни в клиниката обаче се осъществява изследване за SARS-CoV-2. При рутинното изследване за SARS-CoV-2 (PCR) при шестимата пациенти се установи положителен резултат.

Табл. 1 Някои клинични характеристики на шестимата пациента при хоспитализацията (X).

Табл.1	пациент 1	пациент 2	пациент 3	пациент 4	пациент 5	пациент 6
възраст (год.), пол	87, м	63, ж	64, ж	66, м	69 ж,	50, м
минали и съпътстващи заболявания	Преживян миок. инфаркт, Многокл. болест, Хр.бронхит, АХ, ХБН Ист., ЯБ на дванадесетопр.	АХ, ИНЗД, ХОББ, Са утери, лъчетерапия - последна 3 седмици преди X	АХ	АХ, ИНЗД, Хронично ПМ	ИНЗД, БрАстма, Мегалобл. анемия	АХ
Оплаквания	задух в покой, принуждаващ да заеме седнало положение, лесна умора при изминаване на 10 метра, отоци по долните крайници, гр. болка в лява гр. половина на широка площ от около 10 дни	кард. астма в условия на хиперт. криза; от около 1 седм. засилващ се задух в легнало положение	краткотр. загуба на съзнание 4 дни преди X, лесна умора, лесна съдв. при обичайни физ. усилия	задух, лесна умора при миним. физ. усилия; отоци по подбедрици	безсилне, липса на апетит, лесна умора и задух при мин. физ. усилия и в покой, тежест в гърдите на широка площ с ирадиация към гърба, с продължит. 5-10 мин.	задух и лесна умора, опресия и тежест в гърдите при изкачване на 2 етажа, епизоди на пристъпно сърцебиене;
фебрилитет	афебрилен (съобщава за "простуда" около 20 дни преди хоспитализацията с повишена температура, кашлица, обща отпадналост)	афебрилна (в последствие изява на фебрилитет)	афебрилна	афебрилен	афебрилна	афебрилен

В клиничната практика се оказва медицинска помощ на пациентите без COVID-19, на пациенти инфектирани със SARS-CoV-2, които са асимптомни или олигосимптомни или на пациенти с COVID-19, със съпътстващи заболявания. Ако не се търсят или се пренебрегват извънбелодробните прояви на инфекцията COVID-19, както и ако при характерни за други заболявания симптоми, които маскират, модифицират или се припокриват с белодробните прояви на инфекция със SARS-CoV-2, ако се пренебрегва вероятността за асимптомно носителство на SARS-CoV-2 и асимптомно протичане на COVID-19, ще остава твърде висок риска за инфектиране на медицинските специалисти и за разпространение на инфекцията, ще бъдат ограничени своевременното диагностициране и своевременния достъп до подходящите медицински грижи за пациенти с COVID-19. Клинистите трябва да се стремят да идентифицират и извънбелодробните симптоми на COVID-19, за да предотвратят потенциалното разпространение на COVID-19, за да си осигурят по-голяма защитеност и за осигуряване на своевременно диагностициране и при пациентите с COVID-19 без характерните типични респираторни симптоми. Считаме от първостепенно значение е да се разграничават чрез изследване (за SARS-CoV-2) различни групи пациенти подлежащи на хоспитализация - пациенти с доказана болест (COVID-19), пациенти с отрицателен тест за SARS-CoV-2, пациенти, които са определени като съмнителни за COVID-19 или пациенти, при които инфектиране с SARS-CoV-2 все още не е изключено, тъй като това отдиференциране е важно освен за установяване на асимптомно носителство, но и за прецизиране индикациите за провеждане на инструментални изследвания и за определяне нужните защитни мерки при провеждането им. Уместно да се извършват инструментални изследвания, само когато са абсолютно необходими за диагностично уточняване или ако резултатите от тях могат да подпомогнат прецизирането на терапевтичния подход и контрола на заболяване. Желателно е провеждане на изследване за SARS-CoV-2, особено преди инструментално изследване, за да се изясни състоянието на пациента с оглед инфектиране с SARS-CoV-2 и съответно да се оцени риска и необходимите предпазни мерки при провеждане на изследването. В зависимост от наличието на доказано инфектиране с SARS-CoV-2 следва да се избере и спазва подходящата за съответната ситуация степен на защита. В амбулаторни условия този подход е по-трудно реализируем (напр. не е проведено изследване за SARS-CoV-2 или резултата от проведено изследване не е получен) и е препоръчително осигуряване на висока степен на защитеност при провеждане на изследването. Някои автори препоръчват, ако е възможно да бъде отложено напр. ехокардиографското изследване до уточняване резултата от теста за SARS-CoV-2 и индикацията за изследването, освен ако е абсолютно необходимо провеждането му. (Lichtenauer, 2020). Чрез своевременно изследване и

идентифициране на инфектирани с SARS-CoV-2 пациенти, подлежащи на хоспитализация, може допълнително да се ограничи разпространението на инфекцията, а правилното, обхватно и своевременно идентифициране на многото и разнообразни клинични прояви на COVID-19 сред хоспитализираните болни (особено при невъзможност или затруднения да бъдат изследвани всички хоспитализирани) е предпоставка за осигуряване на по-качествени и навремени медицински грижи за пациентите с COVID-19, а за медицинските специалисти по-добра защитеност, за предотвратяване на вътреболнично разпространение на инфекцията и с това намаляване обременяването на болничната система.

Пандемията COVID-19 променя не само начина на живот на хората, но в условията на пандемията следва да се промени и организацията на работа при оказване на медицинска помощ, след като нашите познания за COVID-19 включват и множеството нереспираторни прояви, не само за да бъде своевременна и адекватна помощта на пациентите, но и за да се ограничава вътреболничното инфектиране на персонал и пациенти.

Използвана литература:

1. Amaratunga E.A., Corwin D.S., Moran L., Snyder R. Bradycardia in Patients With COVID-19: a calm before the storm? *Cureus*. 2020;12(6):e8599.
2. Amatore F., Macagno N., Mailhe M. SARS-CoV-2 infection presenting as a febrile rash. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet] 2020;34(7):e304–e306.
3. Azwar M.K., Kirana F., Kurniawan A., Handayani S., Setiati S. Gastrointestinal presentation in COVID-19 in Indonesia: a case report. *Acta Medica Indones*. 2020;52(1):63–67.
4. Bhatla A., Mayer M.M., Adusumalli S. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1439–1444.
5. Borges do Nascimento I.J., Cacic N., Abdulazeem H.M. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(4):941.
6. Bottiroli M., De Caria D., Belli O. Takotsubo syndrome as a complication in a critically ill COVID-19 patient. *ESC Heart Fail*. 2020 doi: 10.1002/ehf2.12912.
7. Burgess S., Ponsford MJ, Gill D: Are Scientists underestimating seroprevalence of SARS-CoV-2?. *BMJ*. 2020, 370:3364. 10.1136/bmj.m3364
8. Chatterjee NA, Cheng RK. Cardiovascular disease and COVID-19: implications for prevention, surveillance and treatment. *Heart* 2020, 106,15, 1119-1121;
9. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507–513.
10. Chen T., Wu D., Chen H. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091
11. Chen W-Q, Lu C-Y, Wong T-W, et al. . Anti-Sars-Cov immunoglobulin G in healthcare workers, Guangzhou, China. *Emerg Infect Dis* 2005;11:89–94. 10.3201/eid1101.040138
12. Cook TM Personal protective equipment during the covid-19 pandemic—a narrative review. *Anaesthesia*, 2020, 75, 920–927.
13. David E Newby, Kazem Rahimi Newby DE, Rahimi K. Getting to the heart of the matter of COVID-19, *Heart* August 2020 Vol 106 No 15, 1117-1118
14. Deng Y., Liu W., Liu K. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(11):1261–1267.
15. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352–2371.
16. Estébanez A., Pérez-Santiago L., Silva E., Guillen-Climent S., García-Vázquez A., Ramón M.D. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet] 2020;34(6):e250–e251.
17. Frater J.L., Zini G., d'Onofrio G., Rogers H.J. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(Suppl 1):11–18.
18. Garg N, McClafferty B , Ramgobin D. al. Cardiology and COVID-19: do we have sufficient information? *Future Cardiol.*, 2020, 10.2217/fca-2020-0126 C _ 2020 Future Medicine Ltd 10.2217/fca-2020-0126)
19. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–1519.
20. Guan W., Ni Z., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720.
21. Hains DS, Schwaderer AL, Carroll AE, et al. . Asymptomatic seroconversion of immunoglobulins to SARS-CoV-2 in a pediatric dialysis unit. *JAMA*, 2020. 323(23): 2424–2425. Published online 2020 May 14. doi: 10.1001/jama.2020.8438.
22. Han H., Yang L., Liu R. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2020;58(7):1116–1120.
23. Henry D., Ackerman M., Sancelme E., Finon A., Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):e244–e245.

24. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929–936
25. Hormati A., Shahhamzeh A., Afifian M., Khodadust F., Ahmadpour S. Can COVID-19 present unusual GI symptoms? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):384–385.
26. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
27. Hunter E, Price DA, Murphy E, et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet* 2020;395:e77–8. 10.1016/S0140-6736(20)30970-3;
28. Imazio M, Klingel K, Kindermann I et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart* 2020;106:1127–1131.
29. Jin X., Lian J.-S., Hu J.-H. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69(6):1002–1009.
30. Joob B., Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5), e177
31. Khan M., Khan H., Khan S. et al. Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: a single-centre study, *Journal of Medical Microbiology* 2020;69:1114–1123
32. Kotfis K., Skonieczna-Żydecka K. COVID-19: gastrointestinal symptoms and potential sources of 2019-nCoV transmission. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52(2):171–172.
33. Lala A., Johnson K.W., Januzzi J.L. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):533–546.
34. Lee I.-C., Huo T.-I., Huang Y.-H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020;1
35. Li L., Huang T., Wang Y. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577–583.
36. Li L.Y., Wu W., Chen S. Digestive system involvement of novel coronavirus infection: prevention and control infection from a gastroenterology perspective. *J Dig Dis.* 2020;21(4):199–204.
37. Li X, Guan B, Su T, et al. Impact of cardiovascular disease and cardiac injury on in-hospital mortality in patients with COVID-19: asystematic review and meta-analysis. *Heart* 2020;106:1413–8.)
38. Li X., Wang L., Yan S. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;94:128–132.
39. Lichtenauer M., Prinz E., Granitz C. Et al. Echokardiographie untersuchungen in Zeiten der COVID-19-Pandemie. *Internationale Empfehlungen und Umsetzung, Herz.* 2020; 45(8): 715–718.
40. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):390–391.
41. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131–1134.
42. Liu K., Fang Y.-Y., Deng Y. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(9):1025–1031.
43. Liu P P., Blet A, Smyth David, Li H., The Science Underlying COVID-19. Implications for the Cardiovascular System, *Circulation.* 2020;142:68–78.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549;
44. Long B., Brady W.J., Koyfman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1504–1507.
45. Lucy R., Sushmita S., Dominic S. et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission *eLife* 2020;9:e58728. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.58728>
46. Marzano A.V., Genovese G., Fabbrocini G. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):280–285.
47. Mesnil M., Joubel K., Yavchitz A. et al. Seroprevalence of SARS-Cov-2 in 646 professionals at the Rothschild Foundation Hospital (ProSeCoV study). *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020 Oct; 39(5): 595–596.
48. Meyer P., Degrauwe S., Van Delden C., Ghadri J.-R., Templin C. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1860.
49. Minhas A.S., Scheel P., Garibaldi B. Takotsubo syndrome in the setting of COVID-19. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1321–1325.
50. Nguyen LH, Drew DA, Joshi AD, et al.: Risk of COVID-19 among frontline healthcare workers and the general community: a prospective cohort study [PREPRINT]. *Lancet Public Health.* 2020 Sep;5(9):e475-e483.
51. Noh J.Y., Yoon J.G., Seong H. et al. Asymptomatic infection and atypical manifestations of COVID-19: Comparison of viral shedding duration. *J Infect.* 2020 Nov; 81(5): 816–846. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.035
52. Nouri-Vaskeh M., Alizadeh L. Fecal transmission in COVID-19: a potential shedding route. *J Med Virol.* 2020;1:jmv.25816. doi: 10.1002/jmv.25816. <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.25816>
53. Pan L., Mu M., Yang P. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional. Multicenter Study *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766–773.
54. Paybast S., Emami A., Koosha M., Baghalha F. Novel coronavirus disease (COVID-19) and central nervous system complications: what neurologist need to know. *Acta Neurol Taiwan.* 2020;29(1):24–31.
55. Peleg Y., Kudose S., D'Agati V. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):940–945.

56. Qi R., Huang Y.T., Liu J.W., Sun Y., Sun X.F., Han H.J. Global prevalence of asymptomatic norovirus infection: a meta-analysis. *Clin. Med.* 2018;2–3:50–58. doi: 10.1016/j.eclinm.2018.09.005.
57. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2020;34(5):e212–e213.
58. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059.
59. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet.* 2020;395(10237):1607–1608.
60. Sala S., Peretto G., Gramegna M. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1861–1862.
61. Shi S., Qin M., Shen B. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810.
62. Shields A., Faustini S.E., Perez-Toledo M. et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and asymptomatic viral carriage in healthcare workers: a cross-sectional study, *Thorax.* 2020 Dec; 75(12): 1089–1094.
63. Siegel A., Chang P.J., Jarou Z.J. Lung Base findings of coronavirus disease (COVID-19) on abdominal CT in patients with predominant gastrointestinal symptoms. *Am J Roentgenol.* 2020:1–3.
64. Solano-López J., Sánchez-Recalde A., Zamorano J.L. SARS-CoV-2, a novel virus with an unusual cardiac feature: inverted takotsubo syndrome. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3106.
65. Tammaro A., Adebajo G.A.R., Parisella F.R., Pezzuto A., Rello J. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2020;34(7):e306–e307.
66. Tersalvi G., Vicenzi M., Calabretta D, et al. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Cardiac Fail* 2020;26:470–475
67. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):843–851.
68. Treibel TA, Manisty C, Burton M, et al. . COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London Hospital. *Lancet* 2020;395:1608–10. 10.1016/S0140-6736(20)31100-4;
69. van Damme C., Berlingin E., Saussez S., Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2020;34(7):e300–e301.
70. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and surface stability of sars-cov-2 as compared with sars-cov-1. *N Engl J Med* 2020 Apr 16;382(16):1564-1567.
71. Wahab S.F., Løgstrup B.B. Atypical manifestations of COVID-19 in general practice: a case of gastrointestinal symptoms. *BMJ Case Rep.* 2020;13(8)
72. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069.
73. Wang H.-Y., Li X.-L., Yan Z.-R., Sun X.-P., Han J., Zhang B.-W. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13 175628642091783.
74. Wang M., Li T., Qiao F., Wang L., Li C., Gong Y. Coronavirus disease 2019 associated with aggressive neurological and mental abnormalities confirmed based on cerebrospinal fluid antibodies: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(36):e21428
75. Wong S.H., Lui R.N., Sung J.J. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(5):744–748.
76. Wu Y., Xu X., Chen Z. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun [Internet]* 2020;87:18–22.
77. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239.
78. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 May; 94: 91–95.
79. Yang X., Zhao J., Yan Q., Zhang S., Wang Y., Li Y. A case of COVID-19 patient with the diarrhea as initial symptom and literature review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;S2210-7401(20):30085.
80. Yu X., Yang R. 2020. COVID-19 Transmission through Asymptomatic Carriers Is a Challenge to Containment. *Influenza Other Respir Viruses.* Influenza Other Respir Viruses, 2020, 14(4): 474–475.
81. Zhang S., Liu Y., Wang X. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* | *Hematol Oncol.* 2020;13(1):120.
82. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

ОСТРА АРТЕРИАЛНА ПЕРИФЕРНА ТРОМБОЗА ПРИ ПАЦИЕНТ С COVID-19-КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Невена Иванова

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

ACUTE PERIPHERAL ARTERIAL THROMBOSIS IN COVID-19- A CASE REPORT

Nevena Ivanova

Medical University-Plovdiv, Bulgaria, department of "Urology and general medicine", MBAL "Sveta Karidad", Plovdiv, Bulgaria

Abstract: COVID-19 (SARS-CoV-2 virus) is a novel coronavirus (1). It is most likely of animal origin, but studies are still ongoing to confirm the source and transmission methods. It emerged in Wuhan, China in December 2019 and became pandemic in March 2020. Droplet infection is the main mode of transmission, the virus spreads mainly through close contact with a person who has symptoms characteristic to the infection. COVID-19 symptoms are nonspecific and their severity can vary. Most common symptoms are fever, dry cough and tiredness. Less common symptoms are aches and pains, sore throat, diarrhea, conjunctivitis, headache, loss of taste or smell, a rash on skin, or discolouration of fingers or toes. COVID-19 mainly affects the respiratory tract from mild symptoms to bilateral pneumonia and acute respiratory distress syndrome. Due to a global inflammatory response and endothelial damage, COVID-19 may predispose to coagulation disorders that can lead to severe thrombotic events (2). Angiotensin-converting enzyme 2 receptors constitute the virus gateway expressed in the surface of respiratory tract, intestine, heart and vessels, particularly in the endothelial layer (3). The current clinical case presents development of acute peripheral arterial thrombosis in COVID-19.

Въведение

COVID-19(SARS-CoV-2 вирус) е нов вид коронавирус (1). Най-вероятно е с животински произход, но все още продължават проучвания с цел потвърждаване на източника и трансмисивният механизъм. Появата му е през декември 2019г. в гр. Ухан, Китай, а през март 2020г. е обявена световна пандемия. Предава се по въздушно-капков път и при близък контакт с човек, развил типичните характеристики за инфекция. Симптомите при COVID-19 са неспецифични и тежестта им може да варира значително. Най-чести са повишена температура, суха кашлица и умора. По-рядко срещани са болки по тялото и мускулите, възпалено гърло, диария, конюнктивит, главоболие, липса на обоняние и вкус, кожен обрив, промени в цвета на пръстите. COVID-19 основно засяга респираторния тракт от умерено изразено до двустранна пневмония и остър респираторен дистрес синдром. Поради общ възпалителен отговор и ендотелно увреждане, COVID-19 може да предразположи към коагулационни нарушения, които могат да доведат до тежки остри тромботични събития (2). Рецептори за Ангиотензин-конвертиращ ензим 2 представляват вирусна врата в повърхността на дихателните пътища, червата, сърцето и съдовете, особено в ендотелния

слой (3). Настоящият клиничен случай представя развитие на остра артериална периферна тромбоза при пациент с COVID-19.

Описание на клиничния случай

Мъж на 77г. приет по спешност в отделение по съдова хирургия в МБАЛ „Св. Каридад“ гр. Пловдив през 10.2020г. **Анамнез:** 10 дни преди хоспитализацията по повод на респираторни оплаквания и фебрилитет е направен PCR SARS CoV 2 (+) положителен тест. Лекуван в дома симптоматично и АБ перорално. Без антиагрегант или антикоагулант. В деня на хоспитализацията поява на внезапна силна болка в ляв горен крайник, изтръпване, побледняване и изстудяване. По този повод е прегледан в СПО гр. Смолян. На място е консултиран с пулмолог, който наблюдава Мононеврит и Артериална тромбоза на ляв горен крайник. Последва консултация със съдов хирург, който поставя диагноза „Остра артериална недостатъчност на ляв горен крайник“ и насочва пациента за спешна хирургична интервенция. Транспортиран е с екип на ЦСМП до МБАЛ „Света Каридад“, гр. Пловдив. **Статус:** Увредено общо състояние. Фебрилен 38°C. Дихателна система-отслабено везикуларно дишане, дребни влажни хрипове в основите. Сърдечно-съдова система-ритмична тахикардична сърдечна дейност, 98уд./мин., АН 180/90ммживак, 150/90ммживак-след 1 амп. Хлофазоин и.м. **Ангиологичен статус ляв горен крайник:** липсващ пулс на а. аксиларис и дистално. Хладни, ливидни пръсти. Нарушена сетивност.

Лабораторни изследвания-хемоглобин 135g/l; еритроцити 4,3G/l; левкоцити 7,52G/l; хематокрит 0,37, тромбоцити 185; СУЕ 35мм, време на кървене 2мин.; време на съсирване 3мин.; INR 1,17; кр. захар/КЗП 7,77/8,08/15,6; уреа 7,9; креатинин 120; пикочна киселина 359; общ белтък 63, натрий 145,5; калий 3,61; калций 1,22; APTT 36/41,2/50,2/70,8/над 120/75,6. SARS-CoV-2 Antigen Rapid test +/- отрицателен. SARS-CoV-2 PCR test +/- положителен от храчка

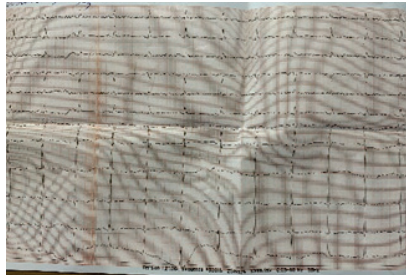
Рентгенография-Двустранина интерстициална пневмония, фиг. 1

ЕКГ-синусов ритъм, фиг. 2

Фиг. 1



Фиг. 2



Предоперативни консултации- кардиолог с назначение Хлофазолин 1 амп. i.m с оглед стойности на АН 180/90 ммживак и Хепарин 5000Е болус i.v. **Анестезиолог-**оценка на анестезиологичен риск ASA II (3т.).

Лечение-Оперативно 2ч. и 30 мин.

ТЕА а. axillaris-subclavia, thrombectomy а. brachialis, а. radialis et а. ulnaris sin., arterioplastica
Комбинирана анестезия- обща i. v +аксиларен блок с лидокаин

Извадка от оперативен протокол: А. Brachialis sin.-тромбозирала и без пулс. ТЕА в проксимална посока на а. аксиларис-субклавия (50см.) тромбоза с единични плаки. Тромбектомия на а. брахиалис до достигане на силен пулс, хепаринизация. Дистално

тромбектомия а. радиалис и а. улнарис до достигане на добър ретрограден ток. Влизане в а. интеросеа 5см. Със задоволително ретроградно връщане. Хепаринизация на артериите и пластика на артериалната стена. Поставяне на гофриран дренаж в ложето на раната, шев, суха стерилна превръзка

Постоперативно: кислород, Хепарин 2000 Е болус i.v. инфузия 25 000 Е на перфузор, 1000Е/ч- оптимизиране според АРТТ, Фракциониран хепарин от втори ден- бемипарин натрий 3500Е s.c. , трети ден 2x3500 Е s.c. , Клопидогрел 75мг. еднократно на трети ден вечерта, Метилпреднизолон 40мг. i.v., от следващия ден дексаметазон 2x8мг., антибиотик- ceftriaxone 2x1gr. i.v, от втори следоперативен ден и Ciprofloxacin 2x100mg. i.v., Vit. C 3x1amp. i.v, Bromhexin 2x1amp. i.v, KCL 2 amp. 5% Ser. Glucosae, Реанимация 1000мл.

На четвърти следоперативен ден на фона на системна антикоагулация в комбинация с антиагрегация-студен ляв горен крайник и пръсти, липса на пулс а. брахиалис, което наложи нова оперативна интервенция- Op. Revisio-TEA а. brachialis, radialis, arcus aortae- лява камера (ЛК)-евакуация на тромби. Медикаментозното лечение продължи с Хепарин инфузия 2ml/h, контрола АРТТ с корекция на скоростта според стойностите -50,2-2,2ml/h, 41,2-2,4ml/h

На пети следоперативен ден-отново студен ляв горен крайник и пръсти, липса на пулс а. брахиалис, наложило и поредна оперативна интервенция- Op. Revisio-TEA а. brachialis, radialis, ulnaris, arcus aortae- ЛК с евакуация на тромби. Продължи се с Хепарин инфузия, оптимизиране според АРТТ с много трудно достигане до таргетни стойности 75-80s Останалата съпътстваща терапия продължи в същия обем

В следващите 10 дни с рецидивираща тромбоза на фона на системна антикоагулация с хепарин и труден контрол на АРТТ вкл. до 1500Е/ч, фракциониран хепарин в комбинация с антиагреганти (2г. клопидогрел), перорален антикоагулант в дома (синтром по схема/апиксабан 2x5мг.) и инхибитори на фосфодиестераза тип 3 (цилостазол). Това наложи и серия от спешни оперативни интервенции- TEA а. radialis, ulnaris-ретроградно, TEA а. radialis-дистално до arcus palmaris-прясна тромбоза. Поради невъзможност за преодоляване на хиперкоагулацията и тежък интоксикационен синдром се премина към ампутация на ниво среда на антебрахиум.

В 10г. история от създаването на отделението по съдова хирургия има само една ампутация на ръка по друга причина.

Заклучение и изводи

От представения клиничен случай могат да бъдат направени следните изводи:

1. При пациенти с развита пневмония-взимане на проба за COVID-19 от храчка
2. Вирусът променя коагулационния статус с прояви на хиперкоагулация и тромбоза на големи периферни артерии
3. Изключително трудно достигане до таргетни стойности на АРТТ при инфузия с Хепарин, налагащо приложение на значимо по-високи дози от стандартните терапевтични
4. Рецидивиращи тромбози включително и при включване на антиагреганти (клопидогрел), инхибитори на фосфодиестераза тип 3 (цилостазол) и перорални антикоагуланти (синтром и НОАК)
5. Вероятна полза от добавяне на аспирин-результати от натрупване на опит с други случаи

Библиография

1. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, Wang To KK, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020; 395: 514– 523.

2. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1094– 1099.
3. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417– 1418.
4. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.483>
5. COVID Surg Collaborative. Global guidance for surgical care during the COVID-19 pandemic. *Br J Surg* 2020; <https://doi.org/10.1002/bjs>.

ХИМИОТЕРАПИЯ И ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ- КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Невена Иванова

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

CHEMOTHERAPY AND ACUTE CORONARY SYNDROME- A CASE REPORT

Nevena Ivanova

**Medical University-Plovdiv, Bulgaria,
department of "Urology and general medicine",
MBAL "Sveta Karidad", Plovdiv, Bulgaria**

Abstract: Antineoplastic agents are associated with cardiotoxicity, which can be divided into 5 categories: direct cytotoxic effects of chemotherapy and associated cardiac systolic dysfunction, cardiac ischemia, arrhythmias, pericarditis, and chemotherapy-induced repolarization abnormalities (1). Bevacizumab, a monoclonal humanized antibody against vascular endothelial growth factor, has been introduced in the treatment of a variety of metastatic malignancies. Despite its efficacy, bevacizumab has been associated with significant risk of cardiovascular complications, such as hypertension, cardiac ischemia, and congestive heart failure (2). Paclitaxel is an anticancer agent used for the treatment of breast and ovarian cancer. The major side effects are bone marrow suppression, alopecia, polyneuropathy and cardiac toxicity like bradycardia, myocardial infarction, congestive heart failure and cardiac death (3). Antiplatelet or anticoagulation therapy might be considered in patients with a potential hypercoagulable state associated with chemotherapy or cancer.(1). The current clinical case presents a development of acute coronary syndrome in woman with lung cancer and chemotherapy with carboplatinum, bevacizumab and paclitaxel.

Въведение

Антинеопластичните агенти са свързани с кардиотоксичност, която може да се раздели в 5 категории: директна цитотоксична увреда и развитие на систолна дисфункция, исхемия, аритмии, перикардит и химиотерапевтично индуцирани реполяризационни нарушения (1). Бевацизумаб е моноклонално антитяло срещу съдовия растежен фактор и се използва за лечение на редица метастатични неоплазии. Въпреки своята ефективност, лечението с него е асоциирано със значим риск от развитие на сърдечно-съдови усложнения, като хипертония, исхемия и застойна сърдечна недостатъчност (2). Паклитаксел е противотуморен медикамент използван за лечение на карцином на млечната жлеза и яйчниците. Основните странични ефекти са свързани с потискане на костния мозък,

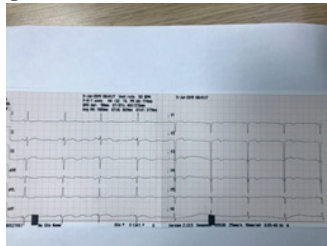
алопеция, полиневропатия и кардиотоксичност, като брадикардия, миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност и внезапна сърдечна смърт (3). Антитромбоцитна или антикоагулантна терапия може да бъде взета предвид при пациенти с потенциален хиперкоагулационен статус свързан с химиотерапията или онкологичното заболяване.

Настоящият клиничен случай представя развитие на остър коронарен синдром при жена с неоплазия на бял дроб и химиотерапия с карбоплатина, бевацизумаб и паклитаксел.

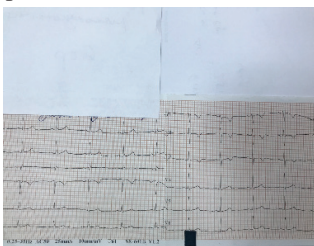
Описание на клиничния случай

Анамнеза-жена на 69г. диагностицирана през 2015г с неоплазия на бял дроб в ляво – бронхо-алвеоларен аденокарцином и мета пулмо-пулмонис. Придружаващо заболяване-артериална хипертония, приема редовна терапия с периндоприл/индапамид 5/1,25мг. 1т. сутрин, с добър контрол, като обичайните стойности на АН са 130/70ммживак. Не е пушач. 43г. работа в електромонтажен завод, запойки. Без фамилна обремененост за сърдечно-съдово или онкозаболяване. По повод неопластичното заболяване: VATS (Video-assisted thoracoscopic surgery) -2015г., резекциом атипика лоби инфериор пулмонис синистра и проведени 6 големи курса полихимиотерапия (ПХТ) първа линия-през 21 дни Carboplatina/Paclitaxel 500mg. и Bevacizumab 1000mg., последвани от монотерапия през 21 дни- 2,5г. с bevacizumab 1000mg. По време на вливане на bevacizumab 06.2019: стягане, тежест в гърдите и задух гадене и двукратно повръщане Преустановена инфузия и допълнително приложени Metoclopramide hydrochloride i.v и Dexamethasone i.v. Пациентката е дехоспитализирана на следващия ден. В дома в продължение на два дни през нощта: остра болка в сърдечната област и гърба, изтръпване на двете ръце, задух, изпотяване, гадене и повръщане. Слабост при елементарно усилие. Следва посещение при общопрактикуващия лекар, който регистрира ЕКГ с остър коронарен синдром (ОКС) и насочва за хоспитализация в кардиология. **Статус**-увредено общо състояние, бледа кожа и видими лигавици; дихателна система-без отклонения; сърдечно-съдова система- ритмична сърдечна дейност, честота 50 уд./мин., АН 120/74 mmHg; Корем-мекоеластични стени, неболезнен, липсва хепато- и/или спленомегалия; Крайници-без отоци по подбедриците. **Лабораторни изследвания**-анемичен синдром (хемоглобин 102g/l), левкоцитоза ($12,5 \cdot 10^3$), завишени кардиотропни ензими-маркери за миокардна некроза-тропонин (3,4ng/l), КФК (303 U/l), КФК-МВ (46 U/l). **ЕКГ при постъпването**-ляв тип, синусов ритъм, обширен преден миокарден инфаркт в подостър стадий (фиг.1), **при изписването**-синусов ритъм, негативни Т вълни V2-V3 (фиг. 2), **след 1 месец и след 1година**-синусов ритъм, без реполяризационни промени (фиг.3 и фиг.4) . **Ехокардиография**-дилатирана лява камера, систолна дисфункция, фракция на изтласкване 43% Simpson, върхово-септална и върхово-латерална дискинезия, изстънен септум върхово (фиг. 5 и фиг. 6). **Селективна коронарна ангиография (СКАГ)**-тотална оклузия на лява десцендентна коронарна артерия в проксимален сегмент (фиг.7). Преминаване през оклузията с водач, балонна дилатация и имплантиране на медикамент-излъчващ стент (балонна PTCA-DES LADp) с възстановен TIMI III кръвоток (фиг. 8).

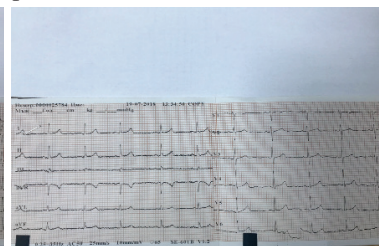
фиг. 1



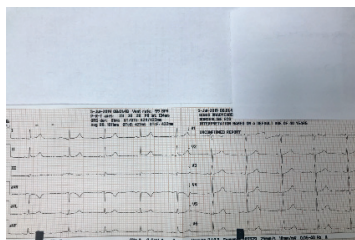
фиг. 2



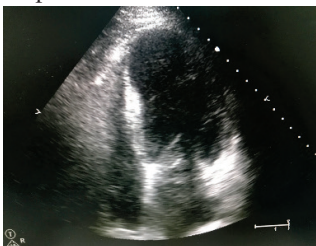
фиг. 3



фиг. 4



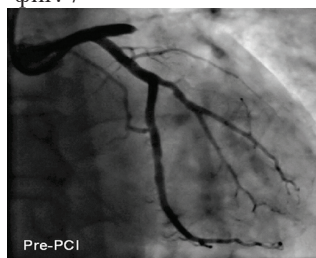
фиг. 5



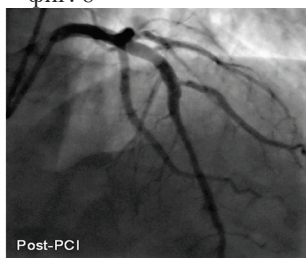
фиг. 6



фиг. 7



фиг. 8



Заклучение

Механизмът на възникване на ОКС по време на инфузия на химиотерапевтичния препарат не е напълно ясен. Предполага се развитие на остра ендотелна дисфункция, спазъм и хиперкоагулация.

Bevacizumab-съдово-ендотелен растежен фактор инхибитор (vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor)- може да намали противовъзпалителните ефекти на хроничната експозиция на VEGF, което води до увеличаване на възпалението, атеросклеротична нестабилност с последваща руптура на плаката и формиране на тромб. Приложението на Paclitaxel също е свързано с повишен риск от развитие на остър миокарден инфаркт.

Библиография

1. Б. Георгиев, Н. Гочева. Кардиотоксични ефекти на противотуморните медикаменти. Наука Фармакология 2/2011
2. Panagiota Economopoulou,¹ Athanasios Kotsakis,² Ioannis Kapisiris,³ and Nikolaos Kentepozidis³. Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. Cancer Manag Res. 2015; 7: 133–143. Published online 2015 Jun 3. doi: 10.2147/CMAR.S77400
3. C. Schrader¹, C. Keussen², B. Bewig³, A. von Freier³, M. Lins³. Symptoms and signs of an acute myocardial ischemia caused by chemotherapy with paclitaxel (taxol) in a patient with metastatic ovarian carcinoma. Eur J Med Res (2005) 10: 498-501
3. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. Circulation. 2004;109(25):3122–3131.
4. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:792–799
5. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. J Am CollCardiol 2009; 53:2231–2247
6. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. Biochem Biophys Res Commun. 2005;333(2):328–335.
7. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355(24):2542–2550.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

РОЛЯТА НА МЕДИЦИНСКАТА СЕСТРА ПО ВРЕМЕ НА ПАНДЕМИЯТА ОТ COVID-19

Кристина Килова¹, Дияна Янкова²

1. Катедра „Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение“, ФОЗ, Медицински университет – Пловдив

2. Студент, Специалност „Медицинска сестра“,
Факултет „Обществено здраве“, Медицински университет – Пловдив

THE ROLE OF THE NURSE DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Kristina Kilova¹, Diyana Yankova²

1. Department of Medical Informatics, Biostatistics and e-Learning,
Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

2. Student, Specialty “Nurse”, Faculty of Public Health,
Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Abstract

Nurses work hard to detect cases of COVID-19, save lives or comfort before death. The **aim** of this article is to study the role of the nurse during the COVID-19 pandemic. **Materials and methods:** A survey was conducted through keywords and phrases on the databases of PubMed and Google Scholar, as well as on the official websites of various governmental and non-governmental institutions. **Results:** This review explores and analyzes the role of the nurse in different countries in the context of the COVID-19 pandemic. The problems faced by nurses in the conditions of COVID-19 such as insomnia, anxiety, depression, as well as the influence of psychosocial factors on them have been studied and examined. **Conclusion:** Nurses are at the forefront of the fight against COVID-19. Their role in the healthcare system is significant not only in times of pandemic. Depression and anxiety among them are a very serious problem that needs to be addressed.

Key words: nurse, COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, telenursing.

Въведение

Световната здравна организация (СЗО) обяви 2020 година за международна година на медицинската сестра, тъй като през тази година на 12 май се навършват и двеста години от рождението на първата основателка на сестринските грижи Флорънс Найтингейл (WHO, 2020). Специални благодарности се отдават на сестрите поради техните умения и грижи върху населението, в частност възрастните хора, майките и децата, чрез задоволяването на ежедневните им основни здравни нужди. Сестрите често са на първа линия в грижите за пациентите и кореспонденцията между тях. От СЗО считат, че да се постигне изцяло здравното покритие от сестрински грижи в света до 2030, са необходими около 9 милиона медицински сестри.

Пандемията от COVID-19 (SARS-CoV-2) промени драстично живота на населението по целия свят (O'hannessian et al., 2020). Това е силно заразна болест, предавана по въздушно-

капков път от човек на човек чрез близък контакт. На 30 януари 2020 г. Световната здравна организация определи заболяемостта от коронавирусна инфекция като глобална спешна ситуация за здравето, а на 11 март 2020 г. генералният ѝ директор Тедрос Аданом Гебрейесус обяви COVID-19 за пандемия. Според процедурите и критериите на СЗО това е извънредно събитие, представляващо риск за общественото здраве чрез международното разпространение на болестта, което изисква координиран международен отговор. И днес случаите на заболяели в света стремително продължават да се увеличават (над 58 милиона и 600 хиляди са доказано заболяелите). Цели държави са под карантина, милиони хора живеят в екстремни условия, а починалите са близо 1 милион и 400 хиляди (Worldometers, 22.11.2020). Това поставя здравните специалисти пред изключително изпитание. Голяма част от тях изнемогват и се справят на ръба на възможностите си. Предприеха се мерки за предотвратяване разпространението на вируса чрез „самоизолация“ на населението в съответните страни, които са засегнати, като и България е една от тях.

В световен мащаб медицинските сестри работят усилено, за да открият случаи на COVID-19, да спасят животи или да утешат преди смъртта, да обучат самите себе си, а след това и обществеността за защитни мерки за спиране на разпространението на вируса, като същевременно се грижат и за незаразените с вируса. В много страни медицинските сестри работят под виртуална обсада от тази пандемия, с недостатъчно ресурси или лични предпазни средства, преобладаващ брой пациенти, недостиг на персонал, недостатъчно подготвени здравни системи и провали във веригата на доставки. Медицинските сестри са подложени на физически и емоционален стрес от противоречащи си професионални ценности. Те са изправени пред неприятни и сложни етични проблеми на практика, морални конфликти, високи нива на смъртни случаи на пациенти, както и дълго работно време. Все по-голям брой медицински сестри са заразени със SARS-CoV-2 или умират при изпълнение на служебните си задължения (Turale et al., 2020).

Целта на настоящата статия е проучване на ролята на медицинската сестра по време на пандемията от COVID-19.

Материали и методи

Осъществено бе проучване чрез ключови думи и словосъчетания в базите данни на PubMed и Google Scholar, както и в официални сайтове на различни правителствени и неправителствени институции.

Резултати и обсъждане

Независимо дали става дума за ежедневие или бедствия, медицинските сестри са на първа линия и са отговорни за осигуряване на цялостни грижи за всички видове пациенти. Като се има предвид факта, че медицинските сестри съставляват по-голямата част от доставчиците на здравни услуги, те имат критична функция в системата на здравеопазването (Althobaity et al., 2019). Тяхната роля при лечението с COVID-19 включва изследване на пациенти и откриване на предполагаеми случаи с инфекции; осигуряване на основно лечение при спешни случаи и справяне с потенциално заболяели пациенти с предпазни мерки; помощ при обеззаразяване и координация с други доставчици на здравни услуги; предоставяне на холистични сестрински практики при едновременно управление на множество инфекции; изиграване на критични роли в разширяването на услугите за грижи; работа с роднини (Xie et al., 2020). При кризи те имат повече задачи да задоволят пациентите и техните семейства и затова медицинските сестри трябва да бъдат добре обучени, да притежават основни знания и умения за управление на кризи, включващи клинично лечение, обеззаразяване, изолация, комуникация, триаж, психологическа подкрепа и палиативни грижи, ако е необходимо (Borasio et al., 2020; Corless et al., 2020). Когато обаче трябва да реагират на криза като COVID-19, те се сблъскват с проблеми, които им пречат да се грижат за заразените пациенти.

Проучването на проблемите, пред които са изправени медицинските сестри, когато се грижат за пациенти с COVID-19, ще спомогне за повишаване на устойчивостта на

медицинските сестри и болници в отговор на кризата, както и за повишаване на готовността и възстановяването от кризата. Освен това, разбирането на тези проблеми ще съдейства за подпомагането на медицинските сестри, като информира вземащите решения за тях и предоставя препоръки и анализирани последици. Следователно този интегративен преглед има за цел да изследва проблемите, пред които са изправени медицинските сестри по време на кризата с COVID-19.

Някои държави решиха да се възползват от услугата Telenursing (сестрински грижи от разстояние), която улеснява много медицинските сестри, спестявайки им контакт лице в лице. За съжаление не всяка държава може да предостави въпросните виртуални грижи. Италия не включва телемедицината, но Франция разрешава и активно насърчава използването на този метод (Fisk et al., 2020).

В тези екстремни условия на пандемия медицинските сестри са на ръба на изтощението. Това не е подкрепата, от която имат нужда, и това им се отразява както в личен план, така и на работното място.

В Австралия, Обединеното кралство и САЩ бяха предприети спешни мерки от съответните правителства. След обявяването на пандемията тези страни решиха да се възползват от максимума на телегрижите, които са от особено значение за голяма част от по-възрастното население в тези страни (Ohannessian et al., 2020).

Центровете за контрол на заболяванията в САЩ съобщават, че през април 2020 случаите на заразените от инфекцията са около 315 531, като от тях 9 282 са здравни работници. На 28 април броят на смъртните случаи сред медицинския персонал е 71, като от тях са регистрирани 44 медицински сестри. Италия също съобщава за висока смъртност сред здравните работници, като уточняват, че смъртността сред специалистите медицински сестри и лекари е по-висока (Jackson et al., 2020).

Последният анализ на Международния съвет на медицинските сестри (International Council of Nurses) в края на октомври показва, че броят на медицинските сестри, починали след заразяване с COVID-19, е над 1500 в сравнение с 1097 през август. Съгласно собствения анализ на Международния съвет на медицинските сестри се предполага, че около 10% от случаите в световен мащаб са сред здравни работници (ICN, 2020).

Всеки ден има новозаболели от пандемията, както и увеличение на смъртните случаи, включително и при здравните работници. Навсякъде по-света, както и у нас, се наблюдава недостиг на персонал в болниците и отделенията. Една от причините е, че част от персонала е заболял от COVID-19 или е под карантина. Немалка част от здравния персонал напуска. Наблюдава се висока степен на депресия и тревожност сред медицинските сестри от това да не се разболеят, да не пренесат заразата на своите близки. Голям проблем е и недостигът на лични предпазни средства, което също допринася до повишаване на тревожността на медицинските работници.

Освен това медицинските сестри, които са на първа линия в борбата с вирусната инфекция, са и в много близък контакт и постоянни наблюдават пациенти, заразени с COVID-19, като това довежда до много професионални рискове и психологически натиск. Сестрите, водили битката с тежкия остър респираторен синдром (ТОРС) през 2003 г., са изградили някакъв опит с такива епидемиологични катастрофи, но това не променя появата на чувство за несигурност, гняв, вина, както и неподготвеност относно новия вирус понеже е все още с много неясна симптоматика и всичко се случва ден за ден. Чувството за страх от смъртта, самотата, която ги съпътства по-време на професионалните им задължения, както и физически дискомфорт също се отразяват на медицинските сестри (Galehdar et al., 2020).

Този стрес довежда до чести отсъствия от работа, като някои дори напускат. Колегите, приятелите и семействата на здравните специалисти могат много да им помогнат чрез изрази на тяхната подкрепа, а ръководителите на медицинските сестри, от друга страна, могат да ги подкрепят психически, да им осигурят нужните лични предпазни средства, да им осигуряват полагащите им се почивка и сън. Подкрепата от най-близките и

удовлетвореността от работата оказват положително влияние върху медицинските сестри и им дава сила да се борят заедно с болните срещу вируса.

Във Филипините сестрите, които са на първа линия, показват повече издръжливост върху стреса благодарение на извършената социална подкрепа, което допринася за по-ниски нива на стрес по време на работа (Labrague & De Los Santos, 2020).

Данните от TOPC през 2003 г. показват, че може да възникнат значителни, дългосрочни последици за психичното здраве на здравните работници от работата им по време на пандемия, както се случва и в момента, но това се отразява сравнително по-сериозно на медицинските сестри.

Ранните изследвания в Китай (в провинция Съчуан и град Ухан) и Италия установиха, че медицинските сестри, работещи по време на вълната от случаи на COVID-19 в тези страни, съобщават за високи нива на депресия, тревожност и нарушения на съня.

В болница в Сидни, Австралия между 25 март и 3 април 2020 г. е извършено изследване от голямо значение за медицинските сестри и тяхната работа – предметът му е желанието им да изпълняват служебните си задължения. Изследването е било проведено сред медицинските сестри, които работят в отделението по интензивно лечение, където са се осигурявали грижи за пациенти, болни от COVID-19. Немалка част от тях са имали желание да напуснат.

В Сингапур и Индия също са решили да вземат мерки и са провели проучване сред всички здравни работници – лекари, медицински сестри, административни здравни работници. Сестрите, работещи в спешните отделения, често се сблъскват с огромен психологически натиск поради огромното натоварване, дългите часове работа на смени, както и работата в забързана обстановка. Сестрите, работещи в такава условия, изпитват физическа, емоционална и психическа изтощеност (Althobaity & Alshammariq 2020).

По време на пандемията медицинските сестри, които са на първа линия и са имали близки контакти със заразените пациенти, редовно са изпитвали тревожност, депресия, имали са емоционални срывове и смущения на съня, дължащи се на ограничените познания на новия вирус, недостатъчното осигуряване на лични предпазни средства, съоръжения и други медицински консумативи.

Това е проблем за работата на медицинските сестри, защото може да доведе до проблеми на работното място и с колектива, до отсъствие от работа и недоволство на пациентите.

След избухването на пандемията някои проучвания са изследвали епидемиологията на психиатричните проблеми при медицинските лица. Медицинските сестри непрекъснато съобщават за нараснали проблеми с психичното здраве, трудности при справяне и значително недоволство от нивото на подкрепа, предоставяна от техните болници. Много от тях съобщават за умора, повишена раздразнителност, повишена консумация на алкохол, нездравословни хранителни навици и използване на помощни средства за сън. Немалка част от тях са се самоизолирали от семействата си, пропускайки ежедневните моменти и ключовите етапи от развитие на децата си.

Стресът от работата в условията на COVID-19 може да окаже влияние върху здравето на медицинската сестра. Почивка, упражнения и други дейности са от изключителна важност в моменти като тези.

Анализът на ситуацията показва, че има недостиг в броя на медицинските сестри при справяне с пациенти, заразени с COVID-19. Освен това тежестта на този проблем не е просто недостиг на обучени медицински сестри, осигуряващи пълни грижи за пациенти в изолация или интензивни отделения с COVID-19. Предложеното решение за подобряване на персонала за COVID-19 може да включва покана за всички експерти – пенсионирани или персонал медицински сестри, които имат основни знания, умения и нагласи, да помогнат за осигуряване на цялостни грижи за пациенти, заразени с COVID-19. Това ще гарантира, че болниците могат да увеличат капацитета си и да приемат повече пациенти, когато има на разположение медицински сестри. Може да се препоръча обръщането към доброволци като

стажанти и студенти, които желаят и имат опит в клинична обстановка, защото биха били от полза. Въпреки това медицинските сестри трябва да имат ясни планове за управление и надзор на доброволците при определяне на техните роли и задачите, които трябва да бъдат изпълнени.

Заклучение

Медицинските сестри се нуждаят от силна морална смелост, издръжливост и устойчивост, за да работят на фронтната линия на пандемията, често докато са разделени с близките си. Те ще продължат да се нуждаят от силна морална подкрепа и сила, за да работят по време на тази пандемия на COVID-19 в болници, клиники и домове за грижи по целия свят. Тяхната роля в системата на здравеопазването е значима не само във времена на пандемия. Депресията и тревожността сред тях е един много сериозен проблем, на който трябва да се обърне внимание.

Благодарности

Проучването за тази статия се извършва с подкрепата на Национална научна програма „Млади учени и постдокторанти“.

Използвана литература

- Althobaity A, Alamri S, Plummer V, Williams B. Exploring the necessary disaster plan components in Saudi Arabian hospitals. *Int J Disaster Risk Reduct.* 2019;41:101316.
- Althobaity A, Alshammari F: Nurses on the Frontline against the COVID-19 Pandemic: An Integrative Review. *Dubai Med J* 2020.
- Borasio GD, Gamondi C, Obrist M, Jox R; for the Covid-Task Force of palliative ch. COVID-19: decision making and palliative care. *Swiss Med Wkly.* 2020 Mar;150(1314):w20233.
- Corless IB, Nardi D, Milstead JA, Larson E, Nokes KM, Orsega S, et al. Expanding nursing's role in responding to global pandemics 5/14/2018. *Nurs Outlook.* 2018 Jul–Aug;66(4):412–5.
- Fisk M, Livingstone A, Pit SW. Telehealth in the Context of COVID-19: Changing Perspectives in Australia, the United Kingdom, and the United States. *J Med Internet Res.* 2020;22(6):e19264.
- Galehdar N, Kamran A, Toulabi T. et al. Exploring nurses' experiences of psychological distress during care of patients with COVID-19: a qualitative study. *BMC Psychiatry.* 2020; 20, 489.
- ICN. ICN confirms 1,500 nurses have died from COVID-19 in 44 countries and estimates that healthcare worker COVID-19 fatalities worldwide could be more than 20,000. Retrieved from: <https://www.icn.ch/news/icn-confirms-1500-nurses-have-died-covid-19-44-countries-and-estimates-healthcare-worker-covid>
- Labrague LJ, De Los Santos JAA. COVID-19 anxiety among front-line nurses: Predictive role of organisational support, personal resilience and social support [published online ahead of print, 2020 Aug 8]. *J Nurs Manag.* 2020;10.1111/jonm.13121.
- Ohannessian R, Duong TA, Odone A. Global Telemedicine Implementation and Integration Jackson D, Anders R, Padula WV, Daly J, Davidson PM. Vulnerability of nurse and physicians with COVID-19: Monitoring and surveillance needed. *J Clin Nurs.* 2020;10.1111/jocn.15347.
- Within Health Systems to Fight the COVID-19 Pandemic: A Call to Action. *JMIR Public Health Surveill.* 2020;6(2):e18810. Published 2020 Apr 2. doi:10.2196/18810
- Turale S, Meechanman C, Kunaviktikul W. Challenging times: ethics, nursing and the COVID-19 pandemic. *Int Nurs Rev.* 2020;67(2):164–167.
- Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):837–40.
- WHO. Year of the Nurse and the Midwife 2020. Retrieved from: <https://www.who.int/campaigns/year-of-the-nurse-and-the-midwife-2020>
- Worldometers. Coronavirus. 22.11.2022. Retrieved from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

Контакти:

гл. ас. инж. Кристина Килова, дм

e-mail: kristina.kilova@mu-plovdiv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

УЧАСТИЕТО НА МЕДИЦИНСКАТА СЕСТРА ПРИ ОБГРИЖВАНЕ НА ВЪЗРАСТНИ, ЗАБОЛЕЛИ ОТ COVID-19

Кристина Килова¹, Елена Атанасова²

1. Катедра „Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение“, ФОЗ, Медицински университет – Пловдив

2. Студент, Специалност „Медицинска сестра“,
Факултет „Обществено здраве“, Медицински университет – Пловдив

THE NURSE'S INVOLVEMENT IN THE CARE OF THE ADULTS WITH COVID-19

Kristina Kilova¹, Elena Atanasova²

1. Department of Medical Informatics, Biostatistics and e-Learning,
Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv, Bulgaria

2. Student, Specialty “Nurse”, Faculty of Public Health,
Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Abstract

Following the global outbreak of COVID-19, nurses responded to the call to care for those affected by the coronavirus and to help prevent the further spread of the deadly disease. Creating clear guidelines for care can help them offer better protection for SARS-CoV-2 patients and improve their condition. **The aim** of this article is to study and analyze the involvement of the nurse in the care of adults with COVID-19. **Materials and methods:** A survey was conducted using keywords and word combinations in the PubMed and Google Scholar databases, as well as on the official websites of various governmental and non-governmental institutions. **Results:** The participation of the nurse in the care of adults with COVID-19 was studied and analyzed. The possibilities of the new technologies concerning nursing care in an attempt to limit the infection were examined. **Conclusion:** Nurses are a valuable resource for recognizing the clinical manifestations of COVID-19 disease, prognostic factors, patient needs, and good care practices for adult patients.

Key words: nurse, adults, COVID-19, coronavirus, health care.

Въведение

На 11 март 2020 г. генералният директор на Световната здравна организация (СЗО) Тедрос Аданом Гебрейесус обяви COVID-19 за пандемия. И днес случаите на заболяване в света стремително продължават да се увеличават (над 58 милиона и 600 хиляди са доказано заболялите). Цели държави са под карантина, милиони хора живеят в екстремни условия, а починалите са близо 1 милион и 400 хиляди (Worldometers, 22.11.2020). Смъртността сред по-възрастното население е значително по-висока. Бяха предприети редица мерки за опазването им, включително и препоръки за „самоизолация“.

Настоящата глобална криза в общественото здраве, причинена от пандемията COVID-19, наред с много други неща подчерта критичното значение на защитата на най-уязвимите

групи от инфекциозни заболявания. Първоначалните данни от огнищата на COVID-19 в Обединеното кралство, Китай и Италия показаха значително повишен процент на смъртност за лица на възраст над 60 години, независимо от наличието на съпътстващи заболявания, подчертавайки уязвимостта на този сегмент от населението (Liu et al., 2020; Onder et al., 2020; Fisman et al., 2020; Pollock et al., 2020). Възрастните хора, живеещи в старчески домове, са особено уязвими, тъй като вътреболничното предаване на COVID-19 се наблюдава в много заведения от този вид и допринася за тежки огнища на зараза (Wang et al., 2020; Zhang, 2020). От решаващо значение е да се гарантира, че заведенията за дългосрочни грижи имат адекватен достъп до информация, която да им помогне да се подготвят и реагират на потенциални огнища на COVID-19.

След глобалното избухване на COVID-19, медицинските сестри отговориха на призива да се погрижат за засегнатите от коронавирус и да помогнат за предотвратяване на по-нататъшното разпространение на смъртоносна болест. Създаването на ясни насоки на обгрижване, може да им помогне да предложат по-добри грижи за болели от SARS-CoV-2 и да подобрят тяхното състояние. Необходимо е установяване и инициране на ясни насоки, преди пандемията да предизвика непреодолимия приток на тежко болни пациенти.

Цел на настоящата статия е да се проучи и анализира участието на медицинската сестра при обгрижване на възрастни, болели от COVID-19.

Материали и методи

Осъществено бе проучване чрез ключови думи и словосъчетания в базите данни на PubMed и Google Scholar, както и в официални сайтове на различни здравни институции. Проучването се извърши в периода от 15 октомври до 22 ноември 2020 година по ключови думи „covid-19“, „adult“, „nurses“.

Резултати и обсъждане

COVID-19 засяга всички възрастови групи, но най-възрастните хора, са най-засегнати от пандемията. Усложненията от коронавирусната болест 2019 (COVID-19, името на инфекцията, причинена от SARS-CoV-2) са особено тежки сред възрастните хора. Съществуващата литература предполага, че възрастта е важен предиктор за лоши резултати сред пациентите с COVID-19. Многобройни случаи са установили ескалиращи нива на тежки заболявания и смъртност с увеличаване на възрастта. Данни от 44 672 потвърдени случая на COVID-19 в Китай разкриват обща смъртност от 2,3%, която нараства до 8,0% при пациенти на възраст 70–79 години и до 14,8% за тези на 80 и повече години (Wu & McGoogan, 2020). Подобни тенденции са установени и в ранните данни от Съединените щати, оповестени от Центъра за контрол и превенция на заболяванията (CDC COVID-19 Response, 2020).

• Сестрински грижи за възрастни пациенти с COVID-19

Медицинските сестри имат най-голям контакт с пациенти с COVID-19 по време на хоспитализация и отделят много време за грижи особено за по-възрастни пациенти. Голям процент от смъртните случаи са на хора над 65 г. Възрастните имат различни съпътстващи заболявания, изискващи специфични грижи. По-трудно е и тяхното възстановяване при заразяване с COVID-19. Те се нуждаят от повече сестрински грижи поради невъзможност от близки да се грижат за тях.

Дейността на медицинската сестра при пациенти с инфекция на COVID-19 включва оценка, диагностика, разработване на планове и цели за сестрински грижи, интервенции и документация. Внимателната преценка на ситуацията е от съществено значение при оценката и лечението на пациентите, които могат да имат COVID-19, и особено при тези с висока температура, остри респираторни заболявания и други симптоми на инфекцията.

Оценката на тези пациенти трябва да включват:

История на пътуванията - пътувания до други държави или градове с активни случаи на COVID-19; Физически преглед - внимателно документиране на признаците и симптомите на пациента, които могат да се развият 2 до 14 дни след излагане на вируса.

Центъра за контрол и превенция на заболяванията (CDC, 13.05.2020) изброява следните симптоми на COVID-19: треска, студени тръпки, кашлица, диспнея, главоболие, умора, миалгия, възпалено гърло, загуба на обоняние или вкус, хрема, гадене или повръщане, диария. Не всеки пациент с COVID-19 изпитва всички тези симптоми. Проучване на Grant et al. обхванало над 24 хил. пациента от 9 страни включително от Китай и САЩ, установи, че 78% от пациентите с COVID-19 са имали треска, 57% са съобщили за кашлица и 31% са казали, че са имали умора. Интересното е, че само 25% съобщават, че са загубили обонянието си, а 23% - вкуса (Grant et al., 2020).

Сестринската диагноза за пациент с COVID-19 може да включва: възможно излагане на вируса, който причинява COVID-19; нивото на знания на пациента за предаването на COVID-19; треска; нарушено дишане, свързано със задух; тревожност, свързана с неизвестната етиология на заболяването.

Планиране и цели на сестринските грижи – установяването на целите на плана за сестрински грижи може да помогне за подобряване на резултатите за пациентите и да намали предаването на COVID-19 (Lippincott Advisor, 3.04.2020). Основните цели за планиране на медицински грижи за COVID-19 могат да включват: интервенции; оценка на рисковете; предотвратяване на разпространението на коронавирусна инфекция сред членовете на семейството, общността и доставчиците на здравни услуги на пациента.

Медицинските сестри се грижат да предоставят на повече информация за COVID-19 на пациента, за да може да управлява заболяването. В анкета на Pew Research Center, само 64% възрастните в САЩ, заявяват че Центъра за контрол и превенция на заболяванията (CDC) и други организации за обществено здравеопазване разбират фактите, когато става въпрос за огнище на коронавирус (Mitchell et al., 29.06.2020).

Медицинската сестра трябва да полага грижи за намаляване на температурата; възстановяване на нормалните дихателни показатели; облекчаване на тревожността, което е относително често при пациенти с COVID-19, с комбинация от анксиолитични лекарства и психотерапия, която включва техники за релаксация, дихателни упражнения и насърчение.

Сестринските интервенции са въз основа на данните за оценка. При COVID-19, те трябва да се фокусират върху проследяване на жизнените показатели, поддържане на дихателната функция, управление на хипертермия и намаляване на предаването.

Оценката помага на медицинските сестри да определят дали са постигнали целите си. Доказателствата за постигане на сестрински цели при COVID-19 могат да включват: пациентът е научил повече за COVID-19 и успешно е предотвратил разпространението на инфекцията в семейството, общността или на здравния персонал; пациентът има подобрени нива на телесна температура; възстановяване до нормални дихателни показатели; намалена тревожност.

Документацията винаги е важна, но може би още по-важна, когато се грижите за пациенти с COVID-19.

Много организации и здравни заведения са установили насоки за сестринските грижи при обгрижване на болни от COVID-19. Тези насоки обаче могат да се променят бързо в отговор на нова информация от изследователи или в резултат на огромно количество пациенти.

• Възможностите на телемедицината в сестринските грижи - телесестринство

Телесестринството е използването на информационни и комуникационни технологии при предоставянето на сестрински услуги, когато съществува физическо разстояние между пациент и медицинска сестра (Kuriakose, 2011). В контекста на неотложната спешна ситуация, в която се намира света днес, телесестринството е средство за намаляване на натиска върху здравните системи, предпазване от заразяване на медицински персонал, предоставяне на качествени здравни грижи на пациенти в рискови групи, извършване на триажни услуги (триажа на пациентите е важен, защото се преценява до какви грижи се нуждаят те), консултиране на възрастни пациенти с леки симптоми на COVID-19, оказване на психологическа помощ на болели и др.

Заклучение

Настоящата глобална криза в общественото здраве, причинена от пандемията COVID-19, наред с много други неща подчерта критичното значение на защитата и обгрижването на най-уязвимите групи сред които са възрастните, които в повечето случаи са и хора с много придружаващи заболявания. Медицинските сестри са ценен ресурс за разпознаване на клиничните прояви на заболяването от COVID-19, прогностичните фактори, нуждите на пациентите, както и добрите практики за грижа на възрастни болни.

Благодарности

Проучването за тази статия се извършва с подкрепата на Национална научна програма „Млади учени и постдокторанти“.

Използвана литература

- CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Symptoms of Coronavirus. Updated May 13, 2020 Retrieved from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
- CDC COVID-19 Response Team Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(13):382–386.
- Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. PLoS One. 2020;15(6):e0234765. Published 2020 Jun 23.
- Fisman D, Lapointe-Shaw L, Bogoch I, McCreedy J, Tuite A. Failing our most vulnerable: COVID-19 and long-term care facilities in Ontario. medRxiv. 2020.
- Kuriakose JR. Telenursing an emerging field. Int J Nurs Educ. 2011, 3(2):52-55.
- Lippincott Advisor - Nursing Care Plans for Medical Diagnoses: Coronavirus disease 2019 (COVID-19), April 03, 2020. Retrieved from: [https://www.nursingcenter.com/nursingcenter_redesign/media/nursingcenter/coronavirus%20files%20from%20Lippincott%20Solutions/%C2%A9-2020-Lippincott-Advisor-Nursing-Care-Plans-for-Medical-Diagnoses_-Coronavirus-disease-2019-\(COVID-19\).pdf](https://www.nursingcenter.com/nursingcenter_redesign/media/nursingcenter/coronavirus%20files%20from%20Lippincott%20Solutions/%C2%A9-2020-Lippincott-Advisor-Nursing-Care-Plans-for-Medical-Diagnoses_-Coronavirus-disease-2019-(COVID-19).pdf).
- Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. J Infect. 2020;80(6):e14–ee8.
- Mitchell A, Jurkowitz M, Oliphant J B, E. Shearer E. Three Months In, Many Americans See Exaggeration, Conspiracy Theories and Partisanship in COVID-19 News. Pew Research Center. Retrieved from: <https://www.journalism.org/2020/06/29/three-months-in-many-americans-see-exaggeration-conspiracy-theories-and-partisanship-in-covid-19-news/>
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020;323(18):1775–1776.
- Pollock AM, Clements L, Harding-Edgar L. Covid-19: why we need a national health and social care service. BMJ. 2020;369:m1465.
- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. J Med Virol. 2020;92(6):568–576.
- Worldometers. Coronavirus. 22.11.2022. Retrieved from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239–1242.
- Zhang Y. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China, 2020. CCDC Weekly. 2020;2(8):113–112.

Контакти:

гл. ас. инж. Кристина Килова, дм;

e-mail: kristina.kilova@mu-plovdiv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**РЯДЪК СЛУЧАЙ НА ОФТАЛМОПЛЕГИЯ ОКУЛОМОТОРИЯ
ИНТЕРНА АСОЦИИРАНА С ОСТЕОМ
НА ЕТМОИДАЛНИЯ СИНУС**

**В. Найденов^{1,2}, В. Каралийски¹,
И. Гроздев¹, А. Тренова^{1,2}**

**УМБАЛ „Каспела“ – Пловдив, Отделение по Неврология¹
Катедра по Неврология, Медицински Университет Пловдив²**

**RARE CASE OF OPHTHALMOPLÉGIA OCULOMOTORIA INTERNA
DUE TO OSTEOMA IN THE ETHMOID SINUS – A CASE REPORT**

**V. Naydenov^{1,2}, V. Karaliyski¹, I. Grozdev¹, A. Trenova^{1,2}
UMHAT “Kaspela” – Plovdiv, Department of Neurology¹
Department of Neurology, Medical University Of Plovdiv²**

ABSTRACT

The third cranial nerve (oculomotor nerve) innervates some of the extrinsic muscles of the eye but it also consists of a parasympathetic portion. The oculomotor nuclei consist of several paired groups of motor neurons adjacent to the midline, and ventral to the aqueduct of Sylvius at the level of the superior colliculi. The third cranial nerve contains motor fibers providing innervation of four of the external eye muscles and autonomic parasympathetic fibers responsible for papillary reactions to light and accommodation. We present a very rare case of ophthalmoplegia oculomotoria interna due to osteoma in the ethmoid sinus. Neurological examination revealed dilated pupil, non-reactive to light in the left eye as well as missing reflex of accommodation and triad. The ocular movements were intact in both eyes. The CT findings showed an osteoma in the ethmoid sinus. This case report is of interest because of the rare etiologic origin of the isolated involvement of the parasympathetic fibers of III cranial nerve, namely the osteoma in the upper ethmoid cells.

ВЪВЕДЕНИЕ

Н. Окуломоториус е очедвигателен краниален нерв, който съдържа и парасимпатикови влакна. Ядрата му са разположени симетрично от двете страни на aqueductus Sylvii, в ростралната и медиалната част на mesencephalon. Освен двете чифтни голямноклетъчни моторни ядра, към системата на окуломоторните нерви принадлежат и парасимпатиковите малкоклетъчни чифтни ядра на Westphal-Edinger, разположени малко по-напред и медиално. Техните аксони се прекъсват в автономния парасимпатиков ганглий (gangl. ciliare), инервират m.ciliaris и m.sphincter pupillae и имат двойна функция: променят изпъкналостта на лещата на окото при акомодация за близко и далечно виждане (m. ciliaris), и свиват зеницата (m. sphincter pupillae) (1).

По-честите причини за увреждане на III черепно-мозъчен нерв са: исхемия, травма, интракраниална неоплазма, кръвоизлив и др. Захарният диабет и артериалната хипертония

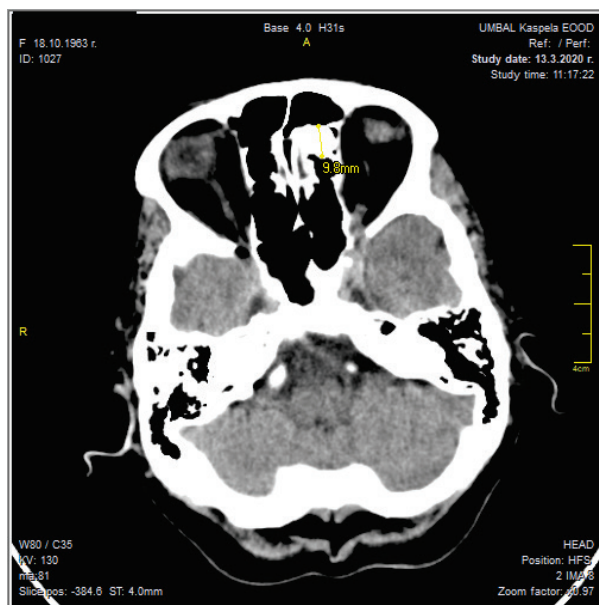
предизвикват исхемични промени в нерва и са най-честата системна причина за придобитата му увреда (2).

Туморите на носната кухина и параназалните синуси са редки, като засягат по-малко от 1 на 100 000 души годишно. Те са хистологично разнообразна група, като често представляват предизвикателство в овладяването на причинената от тях клинична картина, поради близостта им до орбитата и черепната кухина. Сквамозно-клетъчният карцином е най-честият сред малигнените тумори. Доброкачествените новообразувания включват папилом, остеом, ювенилен ангиофибром, хемангиоперицитом, хемангиом, шваном и менингиом. Всички части на носната кухина и параназалните синуси могат да бъдат засегнати, но най-честите места са латералната стена, етмоидалният и максиларен синус (7). Остеомите на етмоидалният синус са редки и по правило протичат безсимптомно (8). В достъпната литература досега не са описвани остеомите на етмоидалният синус, като причина за изолирана офталмоплегия окуломотория интерна.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме пациентка на 59г., която се обръща към очен лекар за консултация по повод по-широка лява зеница. След обстоен преглед и изключване на първично офталмологично заболяване, болната е насочена към невролог. При снемане на подробна анамнеза се установява, че разширената лява зеница е забелязана случайно 3-4 месеца по-рано. Пациентката отрича главоболие, двойно виждане, гадене, повръщане, слабост в крайниците и сетивни нарушения. Не са регистрирани абнормни стойности на артериалното налягане, не е претърпяла черепно-мозъчна травма. Установените в миналото придружаващи заболявания, артериална хипертония и хипотиреодизъм са медикаментозно контролирани и проследявани регулярно. От неврологичния статус е установена офталмоплегия окуломотория интерна синистра с липсваща зенична реакция на светлина, акомодация и конвергенция вляво, при запазени директна и индиректна зенични реакции

вдясно и напълно съхранена подвижност на двете очни ябълки във всички посоки с нормални съдружни очни движения. Не са установени патологични симптоми от изследването на другите функционални системи. От параклиничните изследвания – пълната кръвна картина, диференциално броене, глюкоза урея, креатинин, електролити в серум липсват отклонения. Резултатите от извършените серологични тестове за луес и СПИН са негативни. Нативната компютърна томография на главата установява остеом с напречен размер 9.8 мм в горна етмоидална клетка вляво.



Фигура 1.

ОБСЪЖДАНЕ

В зависимост от местата на засягане на нерва, етиологията и клиничната презентация на придобита лезия на н. Окуломоториус е различна (3). Базиларна част на нерва след излизане от мозъчния ствол е много често място на увреда. Основните причини включват аневризми, захарен диабет и екстрадурални хематоми (4). Описани са лезии на нерва и вследствие на аневризми на задна церебрална артерия, задна комуникараща артерия или на горна малкомозъчна артерия. Парезата възниква или при директно притискане от аневризмата или в резултат на субарахноидна хеморагия в близост на аневризмата (5). В зависимост от това дали е увреден целият напречник на невра със засягане на моторните аксони и парасимпатикови влакна или увредите са поотделно, се получават съответно: 1. пълна окуломоторна увреда (*ophthalmoplegia oculomotoria totalis*); 2. външна окуломоторна увреда (*ophthalmoplegia partialis externa*) и 3. вътрешна окуломоторна увреда (*ophthalmoplegia partialis interna*). При последната са увредени само по-повърхностно разположените парасимпатикови влакна с последваща парализа на *m. sphincter pupillae* и *m. ciliaris*. Клинично увредата се проявява със същестранна мидриаза, липсваща директна и индиректна (консесуална) зенична реакция на светлина, невъзможна акомодация, както и липсваща реакция на зеницата при конвергенция, при съхранена подвижност на очната ябълка (1). Нарушенията на зеничните реакции, демонстрирани като синдром на Argyll-Robertson са патогномоничен признак при третичен сифилис на нервната система. За разлика от споменатия синдром, в нашия случай са нарушени не само зеничните реакции на светлина, но и на акомодация и конвергенция, което заедно с отрицателните резултати от специфичните серологични тестове отхвърлят невросифилиса като етиологичен фактор. В научната литература има описан единичен случай на засягане на моторното ядро на н. Окуломоториус, причинено от мукоцеле на етмоидалният синус (6). При нашата пациентка причина за вътрешната окуломоторна увреда е доброкачествен тумор – остеом на етмоидалния синус, притискащ екстрацеребралната част на нерва преди излизането му от черепа. Единични са описаните в достъпната литература случаи на етмоидален остеом, но нито един от тях не се представя с изолирана увреда на парасимпатиковите влакна на III краниален нерв. Предвид бавният растеж на този вид доброкачествени новообразования, считаме за уместно консервативно терапевтично поведение – проследяване на 6-12 месеца и контролни компютър-томографски изследвания (9, 10, 11).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаният клиничен случай представлява интерес, поради рядката етиологична генеза на вътрешната окуломоторна увреда, а именно остеом в етмоидалния синус, който по съседство засяга изолирано парасимпатиковите влакна, отговорни за ширината на зеницата, както и изпъкналостта на лещата.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Adams, R.D., Victor, M., Ropper, A., Samuels, M., Klein, J. Disorders of Ocular Movement and Pupillary Function. In: Principles of Neurology, McGraw-Hill, 2014, 260-290.
2. Kim K, Noh SR, Kang MS, Jin KH. Clinical Course and Prognostic Factors of Acquired Third, Fourth, and Sixth Cranial Nerve Palsy in Korean Patients. Korean J Ophthalmol. 2018 Jun;32(3):221-227.
3. Singh A, Bahuguna C, Nagpal R, Kumar B. Surgical management of third nerve palsy. Oman J Ophthalmol. 2016 May-Aug;9(2):80-6.
4. Tamhankar MA, Biousse V, Ying GS, Prasad S, Subramanian PS, Lee MS, Eggenberger E, Moss HE, Pineles S, Bennett J, Osborne B, Volpe NJ, Liu GT, Bruce BB, Newman NJ, Galetta SL, Balcer LJ. Isolated third, fourth, and sixth cranial nerve palsies from

- presumed microvascular versus other causes: a prospective study. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11):2264-9.
5. Chaudhry NS, Brunozzi D, Shakur SF, Charbel FT, Alaraj A. Ruptured posterior cerebral artery aneurysm presenting with a contralateral cranial nerve III palsy: A case report. *Surg Neurol Int*. 2018;9:52.
 6. Dae Woo Kim, Hee-Young Sohn, Sea-Yuong Jeon, Jin-Pyeong Kim, Seong-Ki Ahn, Jung Je Park, Seung Hoon Woo, Dong Gu Hur. Ethmoidal Mucocoele Presenting as Oculomotor Nerve Paralysis. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* Vol. 6, No. 2: 103-106, June 2013.
 7. V J Lund, P M Clarke, A C Swift, G W McGarry, C Kerawala, D Carnell. Nose and paranasal sinus tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May; 130(Suppl 2): S111–S118.
 8. Pons Y, Blancal JP, V rillaud B, Sauvaget E, Ukkola-Pons E, Kania R, Herman P., Ethmoid sinus osteoma: diagnosis and management., *Head Neck*. 2013 Feb;35(2):201-4.
 9. Koivunen P, L pp nen H, Fors AP, Jokinen K. The growth rate of osteomas of the paranasal sinuses. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1997 Apr;22(2):111-4.
 10. Buyuklu F, Akdogan MV, Ozer C, Cakmak O. Growth characteristics and clinical manifestations of the paranasal sinus osteomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Aug;145(2):319-23.
 11. Halawi AM, Maley JE, Robinson RA, Swenson C, Graham SM. Craniofacial osteoma: clinical presentation and patterns of growth. *Am J Rhinol Allergy*. 2013 Mar-Apr;27(2):128-33.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria- Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

БЕЗОПАСНОСТ И ПРИЛОЖИМОСТ НА ТРАНСАНАЛНАТА ХИРУРГИЯ ПРИ РЕКТАЛНИ ТУМОРИ

**Бойко Атанасов^{1,2,4}, Николай Белев^{3,4}, Никола Ковачев⁴, Георгиос
Хаджидимитриадис⁵, Ралица Атанасова⁵, Кристиян Зидаров⁵,
Михаела Металова⁵, Анджела Дойчинова⁵**

- 1. Катедра Пропедевтика на Хирургичните болести,
Секция Обща хирургия, МУ-Пловдив**
- 2. Научноизследователски Институт на Медицински Университет
Пловдив (НИМУ)**
- 3. Медицински Симулационен Тренировъчен Център,
Медицински факултет, Медицински Университет- Пловдив**
- 4. УМБАЛ „Еврохоспитал” Пловдив- ХО**
- 5. МУ-Пловдив, студенти 3 курс-Медицина, 8-ма група**

SAFETY AND FEASIBILITY OF TRANSANAL SURGERY FOR RECTAL TUMORS

**Boyko Atanasov^{1,2,4}, Nikolay Belev^{3,4}, Nikola Kovachev⁴, Georgios
Hatzidimitriadis⁵, Ralitsa Atanasova⁵, Kristiyan Zidarov⁵,
Mihaela Metalova⁵, Andzhela Doychinova⁵**

- 1. Department of Propaedeutics of Surgical Diseases, Section General
Surgery, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv**
- 2. Research Institute at Medical University of Plovdiv (RIMU)**
- 3. Medical Simulation and Training Center, Medical University Plovdiv**
- 4. UMHAT “Eurohospital” Plovdiv- Surgical Unit**
- 5. Medical University of Plovdiv, Students 3rd year, 8 group**

Abstract: Independently of the wild development of medicine, and in particular of the new surgical methods and techniques, transanal approaches still have their place in the treatment of rectal tumours. Transanal excision of polyps and early forms of cancer often appear to be a suitable alternative of the standard rectal resections. Initially, these operations were performed only through transanal excision. Subsequently, transanal endoscopic microsurgery was suggested and established, as it offers significant advantages in regard to better visualization and technical performance of the total excision of the lesions. Priority of these operations are the lack of abdominal section and the low rates of morbidity and mortality.

Key words: transanal excision, rectal tumors, transanal endoscopic microsurgery

Въведение

Независимо от бурното развитие на медицината и в частност на новите хирургични методики и техники, трансаналните подходи все още имат своето място при лечението на ректалните тумори. Първоначално този тип процедури са били предпочитани и прилагани основно при бенигнни заболявания и рядко при T1 карциноми. В съвременната колопроктология показанията за тяхното прилагане се разширяват непрекъснато. Трансаналните ексцизии на полипи и ранни карциноми често се явяват подходяща алтернатива на стандартните ректални резекции. В миналото този тип операции са били извършвани единствено чрез трансанална ексцизия. (1,2) Бум в този тип хирургия бележи въвеждането на трансаналната ендоскопска микрохирургия (ТЕМ). Тя е разработена за първи път от професор Gerhard Buess преди повече от 30 години. Впоследствие са направени няколко модификации на методиката, целящи подобряване на ергономията, видимостта и разширяване на показанията за трансаналната хирургия. С тяхна помощ се отчитат значителни предимства по отношение на по-добрата визуализация и техническо изпълнение на пълна ексцизия на лезиите. (3) Най-новата процедура за трансанални ексцизии е трансаналната миниинвазивна хирургия (TAMIS). Тази хирургична техника е подобна на еднопортовите лапароскопски операции и позволява трансанално премахване на лезии от средна и проксимална трета на ректума. Преимущество на тези операции са добрите периоперативни резултати, липсата на коремен разрез и ниските нива на заболяемост и смъртност. В случаите на онкологично заболяване, плюсовете са и избягване на необходимостта от извеждане на колостомия. (4,5) Въпреки това, по отношение на онкологичните резултати, тяхното използване в сравнение с класическите радикалните интервенции при ранен ректален рак остава противоречиво. (6)

Цел: да се направи ретроспективна оценка и анализ на получените резултати за 7-годишен период, при пациентите с трансанално премахнати ректални лезии.

Материали и методи

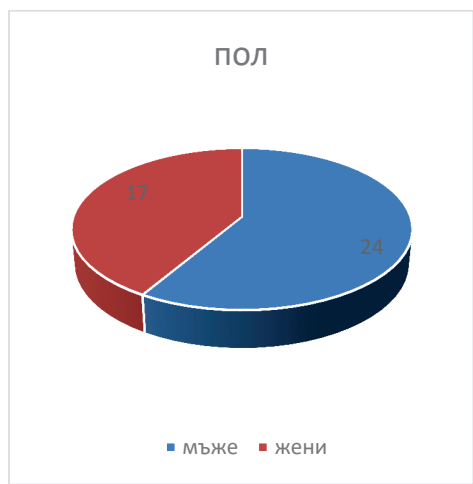
В проучването са включени всички пациенти с установени ректални формации и оперирани посредством трансанални методики за периода от юни 2012- юни 2019г. в ХО на УМБАЛ „Еврохоспитал“-Пловдив. Включващи критерии са пациенти с ректални полипи, ректален карцином или малигнизирани полипи; локални трансанални и ендоскопски минихирургични операции; непремахнати напълно или радикално формации чрез VCS. Изключващи критерии – метастатична болест; друга анална или колоректална патология; трансабдоминални операции. Отчетохме и анализирахме резултатите по отношение на: патологичен процес, вид на процедурата, болничен престой, наличието на ранни и късни усложнения. Информацията беше събрана от История на заболяването, ендоскопски протоколи, оперативните протоколи и протоколите от контролните прегледи на оперираните болни.

Резултати

За периода от 7 години, в ХО на УМБАЛ „Еврохоспитал Пловдив“ оперирахме 41 пациента отговарящи на горепосочените критерии. От тях мъжете бяха 24 мъже, а жените 17. (фиг.1) При 22 пациента се извърши трансанална ексцизия (ТАЕ), а при 19 от тях TAMIS. Според морфологията на тумора, разпределението се извърши в четири групи – полипи, малигнизирал полип, T1 и T2 ректален карцином. (фиг.2) При един от пациентите, поради ятрогенния по време на операцията се наложи лапароскопска ревизия. При двама от болните

в постоперативния период се наблюдаваше левкоцитоза и фебрилитет. Тези състояния се овладяха консервативно. Нямаме отчетена смъртност при този тип процедури. При проследяването на пациентите, при двама от тях поради установяване на туморни лезии в областта на предходната интервенция, се извърши лапароскопска предна резекция. При една пациентка се установи метастатична дисеминация на болестта (T2- карцином и отказана класическа операция)

Фиг.1 Разпределение по пол



фиг.2 Тип операции

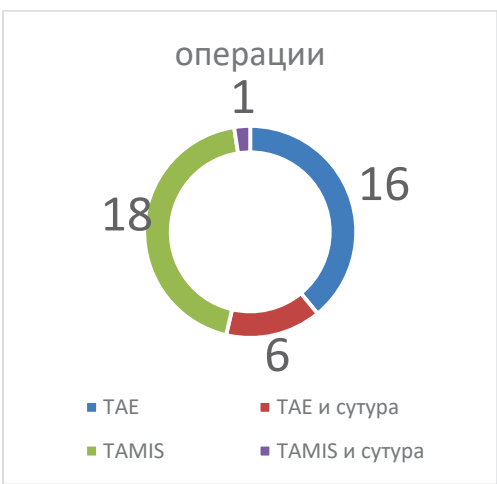
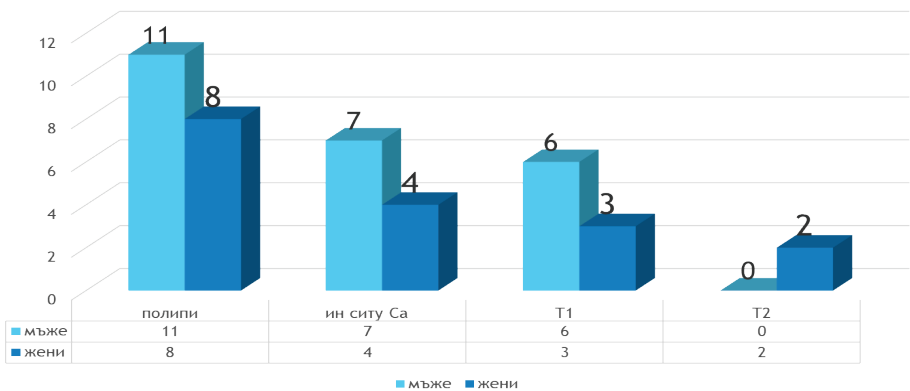


Табл.1 Разпределение според степента на туморна инвазия



В изследваната група от 41 пациенти средната възраст беше 68,3±8,27 г.(обхват: 47-82), като отношението на мъже:жени беше съответно 58.5%:41.5%.Видовете оперативни интервенции бяха: Трансанална ексцизия(TAE)-n-16(39.0%); Трансаналана ексцизия и сатура на ректум- n-6(14.7%); TAMIS ексцизия-n-18(43.9%); TAMIS ексцизия и сатура-n-1(2.4%).(табл.1). Средно оперативно време за трансаналните ексцизии- 31 мин (20-53 мин). Средно оперативно време при миниинвазивната хирургия- 40 мин(30-75мин). Среден болничен престой 2.3 дни (обхват 2-4дни).Летален изход не се получи при нито един болен.

Обсъждане

През последните над 30 години се отчитат значителни подобрения в техниките и методиките на трансаналната хирургия. Това доведе до непрекъснато нарастващ брой премахнати ректални тумори чрез миниинвазивни органосъхраняващи процедури. Предложената през 1983 г. от Buess et al техника на трансанална ендоскопска микрохирургия (ТЕМ) е използвана за лечение на големи ректални полипи и ранни карциноми на ректума. Тази методика се е смятала за подходяща алтернатива на конвенционалната трансанална ексцизия (ТАЕ), показвайки по-добри резултати при R0 туморни резекции и ниска честота на локални рецидиви. Поради дългата крива на обучение, специфичния инструментариум и ограничения брой пациенти подходящи за тази процедура, днес тази техника се прилага рутинно само в няколко специализирани центъра.(7) Впоследствие през 2009 г. Atallah et al докладват за нов вид операции-Трансанална мини-инвазивна хирургия (TAMIS). Тази методика постепенно придоби популярност в колопроктологичните среди и се използва за лечение на ректални лезии в средна и проксимална трета на ректума. TAMIS се явява добра алтернатива на ТАЕ, ТЕМ и ендоскопските субмукозни и мукозни резекции.(8) Днес основните подходи използвани в колопроктологията са: транскокцигален (Kraske); трансфинктерна ексцизия (York-Mason);ТАЕ; ТЕМ; TAMIS. За обследвания период от 7 години, в нашето отделение бяха оперирани трансанално 41 пациенти по повод на малигнени ректални лезии. Болшинството автори препоръчват при туморни формации с големина до 4 см и отстоящи до 6-8 см от аналния ръб да се използват трансаналните ексцизии. Ние сме напълно съгласни с това твърдение, поради добрата визуализация и контрол в дисталната част на ректума и аналния канал. По тази методика ние оперирахме 22 пациента, като при 6 от тях поради получен значим дефект извършихме и сутура на ректума. Миниинвазивни техники приложихме при 19 пациенти Има редици публикации отчитащи честотата на рецидивни разраствания на полипоидни лезии след трансанални подходи. (9,10)В нашата серия, при проследените пациенти с операции по повод на бенигнени лезии, намаме отчетени новообразувания. По отношение на онкологичните заболявания продължават дебатите за това кои пациенти са подходящи за тези методики и дали да бъде провеждана системна терапия. Независимо от усъвършенстването на тези хирургични техники,остават опасенията относно честотата на локални рецидиви на раковите заболявания и онкологичната издържаност на тези операции. В нашата серия, трансанално премахване на злокачествени новообразувания,извършихме при 22 болни. Основно се придържахме към подбор на пациенти с ин ситу карциноми и такива с T1. При проследените от нас пациенти оперирани по повод на ранен ректален карцином чрез трансанални техники, установихме наличие на локален рецидив при 1 болен,който впоследствие беше опериран- извършена лапароскопска ниска предна резекция. При една пациентка с T2 тумор и отказ от класическа операция, на първата година се намери метастатично засягане на черния дроб.По литературни данни усложненията при този тип хирургия могат да достигнат до 10%. Най-често това са температура, уринарна дисфункция, инконтиненция кървене и болка. По-рядко се наблюдават ятрогенни перфорации, преходни фекални инконтиненции, абсцеси и фистули.(11,12) В нашата група болни, отчетените нива на морбидитет бяха 14,6%. При нито един от пациентите с трансанално извършени манипулации нямаме получени интраоперативни усложнения. При петима болни установихме фебрилитет и левкоцитоза в ранния следоперативен период.Тези състояния ние овладяхме консервативно. Ятрогенна перфорация се получи при един пациент с T1 карцином, с размери 3/4 см, разположен непосредствено над втора ректална плика и извършена ендоскопска микрохирургична ексцизия. Полученото усложнение наложи извършването на лапароскопия и сутура на получения дефект на ректалната стена. Докладваните нива на смъртност при тези операции са ниски. Ние нямаме отчетена смъртност при този тип процедури.

Заклучение

Един от методите на лечение на ректалните тумори е трансаналното им премахване. Това може да се осъществи чрез проста ексцизия или посредством ендоскопска или миниинвазивна хирургия. Тези техники са приложими и в случаите на ранни ректални карциноми, както и при болните оценени с висок оперативен риск. От ключово значение при тях са правилната преценка и подбор на болни подлежащи на тези методики. Локалните хирургични подходи на лечение се явяват добра алтернатива на стандартните операции, особено в ситуациите на избягване на извеждане на стоми при онкологично заболяване. Считаме, че при строго селектирани болни този тип процедури са напълно ефикасни и безопасни за пациента. Те са съпроводени с добри лечебни резултати и ниски нива на морбидитет и морталитет.

Литература

- [1] Cowan M, Silveira M, Management of Rectal Polyps, Clinics in Colon and Rectal Surgery Vol. 29 No. 4/2016
- [2] Yoshitomi et al., TAMIS for local excision of rectal tumor, Asian J Endosc Surg 11 (2018) 182–184
- [3] WU et al., Transanal Endoscopic Microsurgery for Patients with Rare Rectal Tumors. Journal of Laparoendoscopic & advances surgical techniques 2017 vol 00. Number 00, 2017
- [4] Lee et al. Quality of Local Excision for Rectal Neoplasms Using Transanal Endoscopic Microsurgery Versus Transanal Minimally Invasive Surgery: A Multi-institutional Matched Analysis, Disease of the colon & rectum Volume 60: 9 (2017)
- [5] Hakiman H, Pendola M, Fleshman J, Replacing Transanal Excision with Transanal Endoscopic Microsurgery and/or Transanal Minimally Invasive Surgery for Early Rectal Cancer, Clinics in Colon and Rectal Surgery Vol. 28 No. 1/2015
- [6] Hallam S, Messenger D, Thomas M, A Systematic Review of Local Excision After Neoadjuvant Therapy for Rectal Cancer: Are ypT0 Tumors the Limit?, Diseases of the Colon & Rectum Volume 59: 10 (2016)
- [7] Quaresima S, Balla A, Franceschilli L, et al. Transanal Minimally Invasive Surgery for Rectal Lesions. JSLS. 2016;20(3):e2016.00032. doi:10.4293/JSLS.2016.00032
- [8] Phatak, Uma R. (et al.), TAMIS: Indications and Contraindications. Transanal Minimally Invasive Surgery (TAMIS) and Transanal Total Mesorectal Excision (taTME), Book 2019 Editors: Atallah, Sam (Ed.)
- [9] Albert MR, Atallah SB, deBeche-Adams TC, Izfar S, Larach SW. Transanal minimally invasive surgery (TAMIS) for local excision of benign neoplasms and early-stage rectal cancer: efficacy and outcomes in the first 50 patients. Dis Colon Rectum. 2013 Mar;56(3):301-7. doi: 10.1097/DCR.0b013e31827ca313. PMID: 23392143.
- [10] Van den Eynde F, Jackers J, Fieuws S, D'Hoore AM, Wolthuis AM. TAMIS is a valuable alternative to TEM for resection of intraluminal rectal tumors. Tech Coloproctol. 2019 Feb;23(2):161-166. doi: 10.1007/s10151-019-01954-7. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30859349.
- [11] Serra-Aracil X, Labró-Ciurans M, Rebasa P, Mora-López L, Pallisera-Lloveras A, Serra-Pla S, Gracia-Roman R, Navarro-Soto S. Morbidity after transanal endoscopic microsurgery: risk factors for postoperative complications and the design of a 1-day surgery program. Surg Endosc. 2019 May;33(5):1508-1517. doi: 10.1007/s00464-018-6432-5. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30203205.
- [12] Restivo A, Zorcolo L, D'Alia G, Cocco F, Cossu A, Scintu F, Casula G. Risk of complications and long-term functional alterations after local excision of rectal tumors with transanal endoscopic microsurgery (TEM). Int J Colorectal Dis. 2016 Feb;31(2):257-66. doi: 10.1007/s00384-015-2371-y. Epub 2015 Aug 23. PMID: 26298182.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line).2021.Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

МЯСТО НА ЛАПАРОСКОПСКАТА ХИРУРГИЯ В ЦЯЛОСТНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА УСЛОЖНЕНАТА ДИВЕРТИКУЛОЗА

**Бойко Атанасов^{1,2,4}, Николай Белев^{3,4}, Никола Ковачев⁴,
Кристиана Сивова⁵, Ванеса Димитрова⁵, Калина Белчева⁵,
Димитър Ганчев⁵, Анжела Неделчева⁵**

- 1.Катедра Пропедевтика на Хирургичните болести,
Секция Обща хирургия, МУ-Пловдив**
- 2. Научноизследователски Институт на Медицински Университет
Пловдив (НИМУ)**
- 3. Медицински Симулационен Тренировъчен Център,
Медицински факултет, Медицински Университет- Пловдив**
- 4.УМБАЛ „Еврохоспитал” Пловдив- ХО**
- 5. МУ-Пловдив, студенти 3 курс-Медицина,8-ма група**

THE PLACE OF THE LAPAROSCOPIC SURGERY IN THE OVERALL TREATMENT OF COMPLICATED DIVERTICULOSIS

**Boyko Atanasov^{1,2,4}, Nikolay Belev^{3,4}, Nikola Kovachev⁴,
Kristiana Sivova⁵, Vanessa Dimitrova⁵, Kalina Belcheva⁵,
Dimitar Ganchev⁵, Angela Nedelcheva⁵**

- 1. Department of Propaedeutics of Surgical Diseases, Section General
Surgery, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv**
- 2. Research Institute at Medical University of Plovdiv (RIMU)**
- 3. Medical Simulation and Training Center, Medical University Plovdiv**
- 4. UMHAT “Eurohospital” Plovdiv- Surgical Unit**
- 5. Medical University of Plovdiv, Students 3rd year, 8 group**

Abstract: In the developed countries, colon diverticulosis is often met condition. The majority of the patients doesn't have any evident symptoms, but approximately 1/5 of them get a complication such as bleeding or diverticulitis. Uncomplicated forms of the disease can be managed conservatively. In cases with presence of an abscess, fistula, stenosis or peritonitis the treatment is surgical. The most often performed procedure is the Hartmann's operation with creation of a stoma. Because of different technical reasons or patient's aspects, the stoma can become permanent. Despite the development of medicine, the restitutions after Hartmann's procedure remain a challenge for the surgeons. They are accompanied by significant morbidity and mortality. Mini-invasive methods are acquiring

more popularity in the overall treatment of the complicated diverticulosis. In selected patients and performed by experienced surgeons, these techniques are fully applicable and reliable as they are accompanied by good therapeutic results.

Key words: perforated diverticulitis, laparoscopic surgery, Hartmann's operation

Въведение

В развитите страни дивертикулозата на колона е често срещано състояние. Болшинството пациенти нямат изявиени симптоми, но близо 1/5 от тях получават усложнения като кървене или дивертикулит. (1-3) На консервативно лечение подлежат неусложнените форми на болестта. В случаите на наличие на абсцес, фистула, стеноза или перитонит се стига до оперативно лечение. Оптималното лечение при тези състояния продължава да бъде предмет на дебати. През годините неколkokратно се промениха препоръките за най-удачен оперативен подход. В случаите на извършена резекция на засегнатия участък остава въпросът да се извърши или не първична анастомоза. Страхът от анастомозни инсуфициенции често води до извеждането на колостоми. Това прави операцията на Хартман един от най-предпочитаните подходи. (4-6) Поради различни технически причини или такива от страна на пациента, тази стома може да се окаже постоянна. Независимо от напредъка на медицината, реституциите след Хартман операция остават предизвикателство за хирурзите. Те са съпроводени със значителен морбидитет и смъртност. Миниинвазивните методики придобиват все по-голяма популярност при цялостното лечение на усложнената дивертикулоза. При подбрани пациенти и извършени от опитни хирурзи, тези техники са напълно приложими и надеждни като са съпроводени с добри лечебни резултати. (7,8)

Цел: да се направи ретроспективна оценка и анализ на получените резултати за 7 годишен период, при пациентите оперирани по повод на усложнена дивертикулоза.

Материали и методи

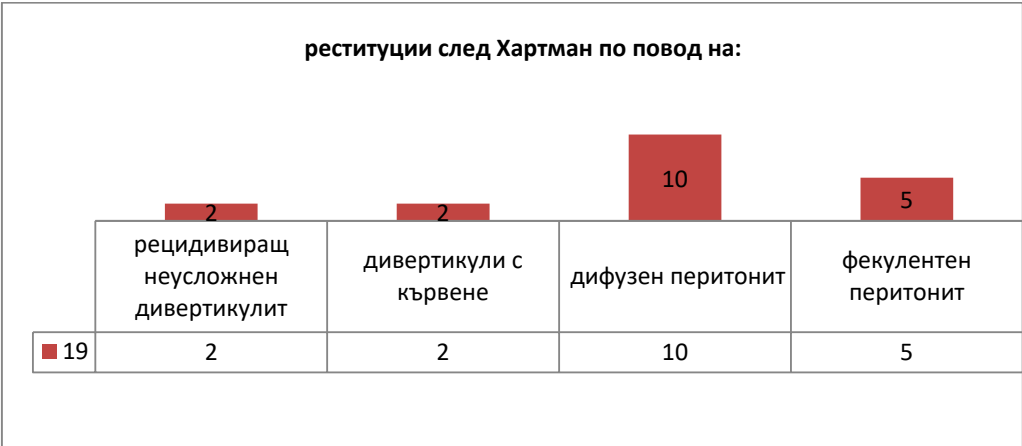
За проучването бяха събрани и анализирани всички случаи на оперирани пациенти с дивертикулоза на колона и усложнените форми на болестта в ХО на УМБАЛ Еврoхоспитал-Пловдив. Обследвахме периода от 01.2013 до 01.2020г. За диагностика на тези състояние се извършиха: физикален преглед, стандартни лабораторни тестове, абдоминална ехография, КТ и видео-ендоскопия за част от случаите. Отчетени бяха разпределенията по пол и възраст, вид на усложнената форма на дивертикулит, метод на подход- конвенционален или лапароскопски, вид оперативна процедура, вид реституция, болничен престой и усложнения. При всички болни се използва въведена програма за бързо възстановяване след оперативни намеси- ERAS. Информацията беше събрана от История на заболяването, оперативните протоколи и протоколите от контролните прегледи на оперираните болни.

Резултати

За период от 7 години лекувахме 129 пациента с дивертикулоза на колона. До оперативна интервенция достигнаха 28 от тях (21.7%). При първоначалната интервенция, лапароскопски се подходи в 15 от случаите (53.6%). Конверсия се наложи да бъде извършена при 3 болни. (20%). (фиг.1) За обследвания период от време реституиращи операции след Хартман процедури, по повод на перфорирани дивертикулити, бяха извършени при 26 пациенти (в това число се включват болни и от други болници). От тях

мъжете бяха 15, а жените-11. При пациентите с двуетапни операции, при първично извършен Хартман, лапароскопски реституции се осъществи при 19 пациента (включени болни от други болници). (табл.1) В 4 от случаите първата оперативна интервенция е осъществена конвенционално. Цялостното лечение на болестта се отдаде да се извърши мининвазивно при 8 от тях. Разпределение по пол: мъже -12 и жени-7.(фиг.2) Конверсии при реституции се наложи при 3 болни.

Табл.1 Разпределение на пациентите по първоначална диагноза при реституции



Фиг.1 Тип операции



фиг.2 Разпределение по пол



При пациентите оперирани по спешност по повод на усложнена дивертикулоза средната възраст беше $65\pm8,83$ г.(обхват 42-77). От тях мъжете бяха 17, а жените 11, при съотношение 1.6:1.В изследваната група на реституирани болни (n-26) средната възраст беше $59,6\pm9,12$ г.(обхват: 42-73), като процентното отношение на мъже:жени беше съответно 60.7%:39.3%. Времето за извършване на реституция спрямо първичната операция средно беше 7.07 ± 2.46 месеца (обхват 4-13месеца). Видовете оперативни интервенции бяха: Реституция-n-19(73.1%); Реституция комбинирана със сигмоидектомия- 3(11.5%); Реституция с различна по обем резекция на дистален участък-3(11.5%);Субтотална колектомия и реституция-1(3.9%).(табл.1). Среден болничен престой 7 дни (обхват 6-8дни). Средно оперативно време за конвенционалните операции- 168 мин(135-201мин). Средно оперативно време при лапароскопски операции-150 мин(90-210мин). Среден болничен престой при отворените оперативни интервенции- 7 дни (обхват 6-9дни), а при лапароскопски оперираните болни - 5 дни (обхват 4-7 дни).Усложнения отчетохме при 8

болни (30.8%). Супурации на оперативна рана отчетохме в 6 от случаите. Ревизии на оперативните рани, с поставяне на VAC аспирации, се наложи при три от тях.(Clavien-Dindo 3b). При двама болни се разви ранен следоперативен илеус, овладян консервативно. (Clavien-Dindo 2). Летален изход не се получи при нито един болен.

Обсъждане

Въпреки напредъка в медицината честотата на усложнената дивертикулоза остава висока. Острият дебелочревен дивертикулит е често срещано състояние и засяга основно възрастното население. Обикновено се засяга левия колон.(8) От лекуваните от нас пациенти в 75% от случаите се установи засягане на лявата половина на дебелото черво (n-96/128). В литературата се среща информация,че при млади хора по-често може да бъде засегнат десния колон. (8)По отношение на диагностиката, КТ се явява най-добрият образен метод за диагностика на тези състояния. Ултразвуковите изследвания също имат своето място в диагностичния план, тъй като те се явяват икономически по изгодни и не на последно място са безлъчево натоварване. (1,8)Ние предпочитаме използването едновременно и на двата образни метода. При лечението на тази болест и при липса на дифузен перитонит,основно се предпочитат консервативните методи. На хирургично лечение обикновено подлежат всички перфоративни дивертикулити съчетани с различно по тежест възпалително засягане на перитонеума. В нашето проучване до оперативна интервенция достигнаха 28 болни (21.7%). Mayo през далечната 1907 г. за първи път съобщават за хирургично лечение на усложнен дивертикулит. Предложената класическа триетапна операция е включвала първоначално прекъсване на пасажа,посредством извеждане на стома и дренаж. На втори етап е извършвано премахване на засегнатия дебелочревен участък и на трети етап затваряне на колостомията.Поради значима заболяемост и смъртност съпровождащи този тип процедури,днес препоръките са за избягването на този тип подходи. (9) С развитието на образните технологии, медицински техники и антибиотична терапия, през годините се постигнаха значителни постижения в лечебните резултати при усложнената дивертикулоза. В случаите на перфорирани дивертикули и различни по тежест възпалителни засягания на перитонеума,операцията на Хартман остава златен стандарт. Извършена от опитни хирурзи,тази процедура може да бъде осъществена и чрез миниинвазивни методи. (8,10,11)В нашето проучване до резекция на засегнатия участък и извеждане на стома се стигна при 16 болни (57%). Лапароскопски това се отдаде при 11 от случаите (68.8%). Принципно Хартман операцията се счита за двуетапна процедура, вторият етап на която е прибирането на изведената колостома. До възстановяващата пасаж операция обаче не достигат голям брой пациенти. В част от случаите причина за това са техническите трудности съпровождащи самата процедура. Поради различни лимитиращи фактори, до този тип операции достигат едва около 33.5% от болните (нива от 19.2–69%).Важно е да се отбележи и свързаните с тези процедури значителна заболяемост и смъртност. По литературни данни тези нива могат да достигнат съответно до 25% и 14%. (9)При нас реституции успяхме да извършим при 26 болни,като в тази бройка се включват и случаи първично оперирани в други болнични звена. Актуален остава въпроса за приложимостта на лапароскопската хирургия при този тип операции. Съвременните препоръки са за предпочитане на тази методика,но извършена в специализирани центрове и опитни екипи.В нашата серия от болни, лапароскопски подходихме при 19 (73.1%) от случаите. Поради наличие на тежки адhezии от предходната операция се наложи извършването на конверсия в три от случаите. Нашето наблюдение показва,че при пациентите с извършен лапароскопски Хартман има значително по-ниска честота на следоперативни адhezии. В групата на миниинвазивните операции отчетените резултати по отношение на болничен престой са по-добри в сравнение с тези при

конвенционалната хирургия. Среден болничен престой за лапароскопската група е 5 дни, а за групата с отворени процедури-7. Тези резултати са напълно аналогични на тези цитирани в литературата. Melkonian и съавтори съобщават резултати в полза на лапароскопската хирургия от 5 vs 7 дни; Yang и Morgan 6.7 vs. 10.8 дни; Zimmermann и съавтори 10 vs. 15. (12)По литературни данни нивата на усложнения при този тип процедури варират от 5.4–54.8%.(8,9)Получените от нас резултати са сходни. Следоперативни усложнения отчетохме при 8 болни (30.8%). Най-честото усложнение, което установихме беше супурация на раната n-6.Леталитетът при този тип операции в световен мащаб достига до близо 4%. В нашата серия нямаме регистрирана смъртност (0%).

Заклучение

Миниинвазивните методи намират се все по-широко приложение в съвременното хирургично лечение на усложнената дивертикулоза. В случаите на перфорирани остри дивертикули, операциите на Хартман остават златен стандарт. За получаване на добри лечебни резултати е необходима правилна преценка и подбор на пациентите подлежащи на реституиращи операции. При селектирани пациенти, лапароскопската хирургия е приложима и напълно съпоставима като периоперативни резултати на конвенционалната такава. Считаме,че при лечението на тези болестни състояния, миниинвазивните техники са безопасни за пациента,надеждни и технически изпълними

Литература

- [1] Tochigi T, Kosugi C, Shuto K, Mori M, Hirano A, Koda K. Management of complicated diverticulitis of the colon. *Ann Gastroenterol Surg.* 2017 Sep 28;2(1):22-27. doi: 10.1002/ags3.12035. PMID: 29863123; PMCID: PMC5868871.
- [2] Tanaka T, Kita Y, Mori S, Baba K, Tanabe K, Wada M, Tsuruda Y, Tanoue K, Yanagita S, Maemura K, Natsugoe S. Three-stage laparoscopic surgery in a morbidly obese patient with Hinchey III diverticulitis: a case report. *Surg Case Rep.* 2019 Feb 15;5(1):24. doi: 10.1186/s40792-019-0588-7. PMID: 30771112; PMCID: PMC6377691.
- [3] Kupcinkas J, Strate LL, Bassotti G, Torti G, Herszényi L, Malferteiner P, Cassieri C, Walker MM, Tursi A. Pathogenesis of Diverticulosis and Diverticular Disease. *J Gastrointest Liver Dis.* 2019 Dec 19;28(suppl. 4):7-10. doi: 10.15403/jgld-551. PMID: 31930230.
- [4] Swanson SM, Strate LL. Acute Colonic Diverticulitis. *Ann Intern Med.* 2018 May 1;168(9):ITC65-ITC80. doi: 10.7326/AITC201805010. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2020 May 5;172(9):640. PMID: 29710265; PMCID: PMC6430566.
- [5] Strate LL, Morris AM. Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis. *Gastroenterology.* 2019 Apr;156(5):1282-1298.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.033. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30660732; PMCID: PMC6716971.
- [6] You H, Sweeny A, Cooper ML, Von Papen M, Innes J. The management of diverticulitis: a review of the guidelines. *Med J Aust.* 2019 Nov;211(9):421-427. doi: 10.5694/mja2.50276. Epub 2019 Jul 28. PMID: 31352692.
- [7] Melkonian E, Heine C, Contreras D, et al. Reversal of the Hartmann's procedure: A comparative study of laparoscopic versus open surgery. *J Minim Access Surg.* 2017;13(1):47–50. doi:10.4103/0972-9941.181329
- [8] Sartelli, M., Weber, D.G., Kluger, Y. et al. 2020 update of the WSES guidelines for the management of acute colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg* 15, 32 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00313-4>
- [9] Sakakushev B., B. Hadzhiev, A. Todorov, I. Ivanov. Current problems on operative strategy for complicated colon diverticular disease. *Scripta Scientifica Medica*, 2011; vol. 43 (5).pp 385-89

- [10] Lucchetta A, De Manzini N. Laparoscopic reversal of Hartmann procedure: is it safe and feasible? *Updates Surg.* 2016 Mar;68(1):105-10. doi: 10.1007/s13304-016-0363-2. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27075662.
- [11] Yetişir F, Şarer A, Acar HZ, Çiftçiler E. The Reversal of Stoma Following Open Abdomen Management. *Indian J Surg.* 2016;78(3):182-186. doi:10.1007/s12262-015-1336-2
- [12] Yang PF, Morgan MJ. Laparoscopic versus open reversal of Hartmann's procedure: a retrospective review. *ANZ J Surg.* 2014;84:965–969.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line).2021.Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**БЕЗОПАСНОСТ И ПРИЛОЖИМОСТ НА МИНИИНВАЗИВНИТЕ
ТЕХНИКИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА КОЛОНОСКОПСКИТЕ
ЯТРОГЕННИ ПЕРФОРАЦИИ**

Бойко Атанасов^{1,2,3}

- 1. Катедра Пропедевтика на Хирургичните болести,
Секция Обща хирургия, МУ-Пловдив**
- 2. Научноизследователски Институт на Медицински
Университет Пловдив (НИМУ)**
- 3. УМБАЛ „Еврохоспитал” Пловдив- ХО**

**SAFETY AND FEASIBILITY OF MINI-INVASIVE
TECHNIQUES FOR THE TREATMENT OF IATROGENIC
COLONOSCOPIC PERFORATIONS**

Boyko Atanasov^{1,2,3}

- 1. Department of Propaedeutics of Surgical Diseases, Section General
Surgery, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv**
- 2. Research Institute at Medical University of Plovdiv (RIMU)**
- 3. UMHAT “Eurohospital” Plovdiv- Surgical Unit**

Abstract: Nowadays, the main method for diagnostics of the pathological conditions of the colon and rectum, is the colonoscopy. Complications during these procedures are normally rare, but with the continuous increase of the frequency of performed procedures, the rate of iatrogenic injuries is getting higher. The most severe one, is the perforation of the colon. Difficulty in diagnostics and delay of treatment can lead to significant morbidity and mortality. The treatment of these conditions can be invasive and non-invasive. Regarding the operative approaches, there aren't any standardized criteria for choosing the most appropriate method. Usually, an explorative laparotomy is performed, with primary suture or a resection. During the last several years, minimally invasive approaches are becoming much more popular as a method of choice for dealing with these complications. In this research, we analyzed retrospectively, and present our experience in the treatment of iatrogenic colonoscopic perforations in the Surgical Department at UMHAT “Eurohospital Plovdiv”. For the period from January 2013 to June 2020 we had 12 patients with iatrogenic colonoscopic perforation. Ten of them went under surgery. Laparoscopic surgery is safe and effective method for the treatment of colonoscopic perforations, as in selected cases has advantage over the conventional one.

Key words: laparoscopic surgery, iatrogenic colonoscopic perforations, patient safety

Въведение

През годините колоноскопията се утвърди като най-добрия метод за скрининг, диагностика, лечение и проследяване на колоректалните патологии. Поради инвазивността на самата процедура, тя е съпроводена с рискове от усложнения. Такива са: кървене, перфорация и дори смърт. Едно от най-сериозните и тежко протичащи усложнения, след извършаване на ендоскопии на долния ГИТ, е колоноскопската перфорация. В литературата съобщаваната честотата на перфорации варира до 0,2% -0,4% при диагностичните колоноскопии. В случаите на извършени полипектомии тя е 0,3%-1,0%. (1) Въпреки ниската честота на този тип усложнения, отнесена към непрекъснато нарастващата употреба на този вид процедури, предполага и съответното съизмеримо увеличаване на тези усложнения. (2) При затруднение в диагностиката и забавяне на лечението се наблюдава тежко протичане със значителен морбидитет и смъртност. Лечението на тези състояния основно може да се раздели на неинвазивно и инвазивно. По отношение на оперативните подходи няма уеднаквени критерии на избор на най-подходящ метод. Стандартната операция се състои в извършването на експлоративна лапаротомия с първичен шев на дефекта или чревна резекция. В случаите на установена ятрогенна колоноскопска перфорация налагаща оперативно лечение, съвременните препоръки са за лапароскопско третиране. При селектирани пациенти и извършени от опитни хирурзи, този вид операции са напълно ефикасни и безопасни за пациента. Съпроводени са с по-бързо възстановяване на пасаж, намален морбидитет и по-кратък болничен престой. (3-6)

Цел: Цел на нашето проучване е да разгледаме и оценим методите на лечение и усложненията след получени ятрогенни колоноскопски перфорации.

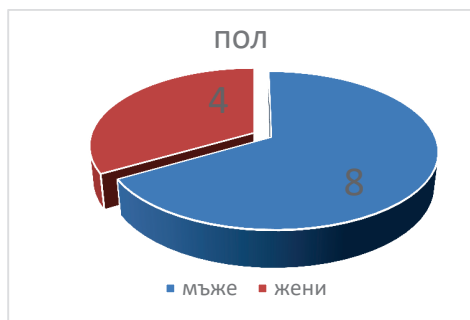
Материали и методи

В проучването са включени всички пациенти хоспитализирани и лекувани по повод на ятрогенни колоноскопски перфорации в ХО на УМБАЛ Еврoхоспитал-Пловдив за периода от януари 2013- януари 2020 г. Информацията беше събрана от История на заболяването, ендоскопски протоколи, оперативните протоколи и протоколите от контролните прегледи на оперираните болни.

Резултати

За обследвания период от време, с ятрогенни колоноскопски операции, диагностицирахме и лекувахме 12 пациенти. От тях мъжете бяха 8, а жените- 4. (фиг.1) Лапароскопски се подходи в 8 от случаите, като цялостната операция се отдаде да се извърши миниинвазивно при 5 от тях. (фиг.2)

Фиг.1 Разпределение по пол



фиг.2 Тип операции

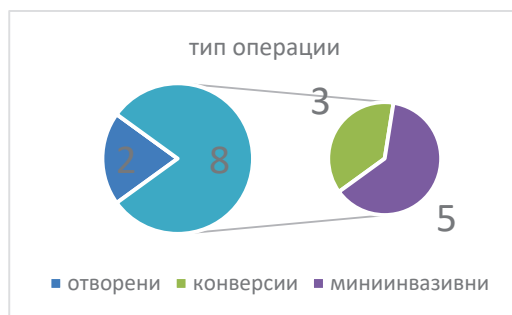


Табл.1 Вид оперативни интервенции

Според локализация	брой	Конвенционална операция	Лапароскопска операция
Дясна хемиколектомия	2	1	1
Сутура на перфорация	7		7(3 конверсии)
Сутура на перфорацията и дясна хемиколектомия	1	1	
Общо	10	2	8

В изследваната група от 12 пациенти възрастта беше в границите от 42 до 85 год, като отношението на мъже:жени беше съответно 66.7%:33.3%. Времето за диагностика е лечение на получената перфорация беше до 24 час при 9 от болните (75%). Видовете оперативни интервенции бяха: Дясна хемиколектомия -п-2 (20%); Шев на получената перфорация-7(70.%); Сутура на перфорацията и дясна хемиколектомия- п-1(10%).(табл.1).Среден болничен престой хирургично лекуваните болни- 5,7 дни (обхват 2-7дни). Нямаме отчетени усложнения при тази група болни. Летален изход не се получи при нито един болен.

Обсъждане

Ятрогенната перфорация на дебелото черво е най-сериозното усложнение на диагностичната и терапевтична колоноскопия. Тези случаи са съпроводени със значителна заболеваемост и смъртност поради бактериалното замърсяване на перитонеалната кухина. През последното десетилетие непрекъснато нарастващия брой диагностични и терапевтични колоноскопии определя, и значително увеличаващата се бройка на перфорация на дебелото черво.В световен мащаб честотата на тези усложнения е от 0.016–0.8% за диагностичните колоноскопии и 0.02–8% за терапевтичните WSES.(1)Ние отчетохме обща честота на ятрогенни перфорации от 0.046%. В литературата се съобщават няколко рискови фактори за този тип ятрогении: анамнеза за тазова операции с последващи сраствания, женски пол, дивертикулозна болест, патологични изменения на дебелото черво (коликти, мегаколон), неопитност на ендоскописта и недобра чревна подготовка за ендоскопия. (7)Нашият анализ на получените данни откри сходство по следните критерии: възраст, пол, ИТМ (BMI-индекс) и ASA. Друг рисков фактор,който отчетохме е допълнителната чревна патология. Такава открихме в 75% от случаите. Описани са три основни причини за перфорация на дебелото черво: термични наранявания червото по време на полипектомия; механични наранявания (разкъсване на дебелото черво с ендоскопа); и наранявания, причинени от хиперинсуфлация (обикновено се засяга цекума). Първите типове обикновено са малки по размер и рядко се откриват по време на самата процедурата. По време на изследването обикновено се откриват разкъсвания и големи перфорации.(5,8). От лекуваните от нас перфорации, най-чест механизъм е механичната травма (п -9). Късната диагностика,неуспехът на консервативното лечение или забавеното оперативно лечение може да доведе до сериозни усложнения. Това обикновено води до тежки контаминации на перитонеалната кухина, по-големи по обем интервенции, лоши лечебни резултати, голяма заболеваемост, а също и смъртност. Това определя голямата роля на ендоскописта и времето на разпознаване на възникналите перфорации. В нашето проучване успяхме да установим такъв тип усложнения до 6 час при 75% от случаите. Въпреки, че част от колегите са в подкрепа на консервативното лечение при клинично асимптоматични случаи, когато се наблюдават клинични данни за перитонит, бързото и

ефективно лечение е оперативното. Ние излекувахме успешно двама пациенти с ятрогенна перфорация (16.7%). Безспорно най-дебатиран и актуален е въпроса за приложимостта на лапароскопската хирургия при този тип операции. значими. Актуалните данни показват, че миниинвазивните подходи при тези усложнения са добър избор с оглед на добрите лечебни резултати. Те спомагат за минимизиране на заболяемостта и смъртността. Този тип лечение е по-безопасно от неоперативното лечение и води до по-малко инвазивност и усложнения спрямо класическата отворена хирургия.(1,9,10) В нашето проучване до оперативно лечение достигнаха 10 пациента. От тях в 8 от случаите започнахме лапароскопски (80%). Поради технически причини,конверсия се извърши в три от случаите.Поради хетерогенността на обследваната група и малката бройка не извършихме сравнителен анализ на оперативното време и кръвозагуба. Отчетеният от нас среден болничен престой за лапароскопски оперираните болни- 5,4дни.Считаме,че миниинвазивния подход е най-добрата стратегия за лечение на нашите пациенти.Леталитетът при този тип операции в световен мащаб достига до близо 4%. В нашата серия нямаме регистрирана смъртност (0%).

Заклучение

В ерата на лапароскопската хирургия, миниинвазивните методики имат своето място в диагностиката и лечението на ятрогенните колоноскопски перфорации.Извършена от опитни хирурзи, този тип процедури са съпроводени с добри постоперативни резултати съпоставими с тези при конвенционалната хирургия. В нашето проучване лапароскопските подходи съставляват 80% от общата бройка операции. Нашият опит с лечението на тези състояния категорично доказва,че миниинвазивните подходи са напълно ефикасни и безопасни.

Литература

- [1] de'Angelis et al., 2017 WSES guidelines for the management of iatrogenic colonoscopy perforation, World Journal of Emergency Surgery (2018) 13:5 DOI 10.1186/s13017-018-0162-9
- [2] Kim SY, Kim HS, Park HJ. Adverse events related to colonoscopy: Global trends and future challenges. World J Gastroenterol 2019; 25(2): 190-204. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i2.190>
- [3] Martínez-Pérez et al. Laparoscopic vs. open surgery for the treatment of iatrogenic colonoscopic perforations: a systematic review and meta analysis World Journal of Emergency Surgery (2017) 12:8
- [4] Ham NS, Bae JH, Yang DH. Diagnosis and Management of Colonoscopy-related Perforation. Korean J Gastroenterol. 2019 Jun;73(6):327-331. <https://doi.org/10.4166/kjg.2019.73.6.327>
- [5] Çolak Ş, Gürbulak B, Bektaş H, Çakar E, Düzköylü Y, Bayrak B, Güneyi A . Colonoscopic perforations: Single center experience and review of the literature. Turk J Surg 2017; 33: 195-199.
- [6] Dixon P, Kowdley GC, Cunningham SC. The role of surgery in the treatment of endoscopic complications. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016;30:841–51.
- [7] Rotholtz, N.A., Laporte, M., Lencinas, S. et al. Laparoscopic Approach to Colonic Perforation due to Colonoscopy. World J Surg 34, 1949–1953 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0545-x>
- [8] Rai V, Mishra N. Colonoscopic Perforations. Clin Colon Rectal Surg. 2018 Jan;31(1):41-46. doi: 10.1055/s-0037-1602179. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29379407; PMCID: PMC5787394.
- [9] Chew CR, Yeung JMC, Faragher IG. Treatment of colonoscopic perforation: outcomes from a major single tertiary institution. ANZ J Surg. 2019 May;89(5):546-551. doi: 10.1111/ans.15068. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30896081.
- [10] Shin DK, Shin SY, Park CY, Jin SM, Cho YH, Kim WH, Kwon CI, Ko KH, Hahm KB, Park PW, Kim JW, Hong SP. Optimal Methods for the Management of Iatrogenic Colonoscopic Perforation. Clin Endosc. 2016 May;49(3):282-8. doi: 10.5946/ce.2015.046. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26888410; PMCID: PMC4895935.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

ЛАПАРОСКОПСКО ЛЕЧЕНИЕ НА УСЛОЖНЕНИТЕ ФОРМИ НА КАРЦИНОМ НА ЛЕВИЯ КОЛОН И РЕКТУМ

Бойко Атанасов^{1,2,4}, Николай Белев^{3,4},

Борис Сакакушев^{1,2}, Никола Ковачев⁴

1. Катедра Пропедевтика на Хирургичните болести,

Секция Обща хирургия, МУ-Пловдив

2. Научноизследователски Институт на Медицински

Университет Пловдив (НИМУ)

**3. Медицински Симулационен Тренировъчен Център,
Медицински факултет, Медицински Университет- Пловдив**

4. УМБАЛ „Еврохоспитал” Пловдив- ХО

LAPAROSCOPIC TREATMENT OF THE COMPLICATED FORMS OF LEFT COLON AND RECTAL CANCER

Boyko Atanasov^{1,2,4}, Nikolay Belev^{3,4},

Boris Sakakushev^{1,2}, Nikola Kovachev⁴

**1. Department of Propaedeutics of Surgical Diseases,
Section General Surgery, Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv**

2. Research Institute at Medical University of Plovdiv (RIMU)

3. Medical Simulation and Training Center, Medical University Plovdiv

4. UMHAT “Eurohospital” Plovdiv- Surgical Unit

Abstract: Treatment of the complicated forms of rectal and left colon cancer, such as obstruction, perforation, bleeding and locally advanced cancer, is still a current topic. These situations often create a variety of diagnostic and therapeutic challenges for the surgeons, despite the constant attempts for standardization of therapeutical plans for treatment. Classic approaches for management of the colorectal cancer presenting as an surgical emergency are simultaneously treatment of the complication and the radical removal of the tumour. Despite the intention of adherence to certain surgical oncological principals, often achievement of radical resection – R0 (lack of residual microscopic tumour cells) is hardly accomplishable. Diagnostics and the choice of method for treatment of these complicated forms is an important condition for provision of favorable therapeutic results for these patients. In our survey we analyzed our experience in the treatment of complicated forms of left colon and rectal cancer, with a particular aspect on the feasibility of the mini-invasive surgical techniques. We think that in selected patients, the laparoscopic colorectal surgery can be applied during emergency, with good therapeutic results and preserved advantages over the conventional surgery.

Key words: laparoscopic surgery, colorectal cancer, complicated forms of left colon and rectal cancer

Въведение

Едно от най-често срещаните видове злокачествени новообразувания в световен мащаб е Колоректалният карцином (КРК). Основни определящи фактори в прогнозата на пациентите с такова заболяване е наличието на усложнения и на чернодробни метастази.(1-3) Лечението на усложнените форми на болестта като обструкции, перфорации, кървене и локално авансиране, продължават да бъде актуална тема. Тези ситуации често създават редица диагностични и терапевтични предизвикателства пред хирурзите, независимо от постоянните опити за стандартизация на терапевтичните схеми на лечение.Класическите подходи за лечение на колоректалния карцином в условията на спешност са едновременно лечение на усложнението и премахване на туморната формация в здраво. Въпреки стремежа към придържане на определените хирургични онкологични принципи, често постигането на радикалност- R0 (липса на остатъчно микроскопско заболяване) е трудно постижимо. Диагностиката и избор на методика на лечение на тези усложнени форми е важно условие за осигуряване на благоприятни терапевтични резултати при тези болни. (4-6) Спешните хирургични състояния отнасящи се до заболявания на левия колон и ректум, в голям процент от случаите налагат извършването на Хартман операции. Аналогично на плановата колопроктология и при тези усложнени форми на ракова болест, постепенно се увеличава дела на миниинвазивните методи- лапароскопски, лапароскопски асистиран и роботизирани методики. Въпреки това липсват достатъчно доказателства за преимуществеността на този тип операции при наличието на спешни състояния.(7-9)

Цел: да се направи ретроспективна оценка и анализ на получените резултати за 7-годишен период, при пациентите оперирани по повод на усложнена форма на карцином на левия колон и ректум.

Материали и методи

В проучването са включени всички пациенти диагностицирани и оперирани по повод на усложнен карцином на левия колон и ректум в ХО на УМБАЛ Еврохоспитал-Пловдив и Първа Хирургия на УМБАЛ „Св.Георги“-Пловдив за периода от юни 2012- юни 2019г. Информацията беше събрана от История на заболяването, оперативните протоколи и протоколите от контролните прегледи на оперираните болни. Отчетени бяха разпределенията по пол и възраст, вид на хирургичната патология, метод на подход-конвенционален или лапароскопски, вид оперативна процедура, болничен престой и усложнения.При всички болни се използва въведена програма за бързо възстановяване след оперативни намеси- ERAS.

Резултати

За обследвания период от време, в двете хирургични звена бяха извършени 2126 колоректални операции. Случаите на усложнени злокачествени болестни състояния със засягане на левия колон и ректум, налагащи оперативни интервенции бяха 389 (18.3%). Лапароскопски се подходи при 192 болни (49.4%)като лапароскопията като метод на диагностика се приложи при 53 случая. (фиг.1)Конверсии се наложиха в 21 от случаите (10,9%). Цялостната операция се отдаде да се извърши миниинвазивно при 139 от случаите. От оперираните пациенти мъжете бяха 214,а жените 175 (съотношение 1.22:1) (фиг.2)

Фиг.1 Разпределение по брой операции



фиг.2 Разпределение по пол

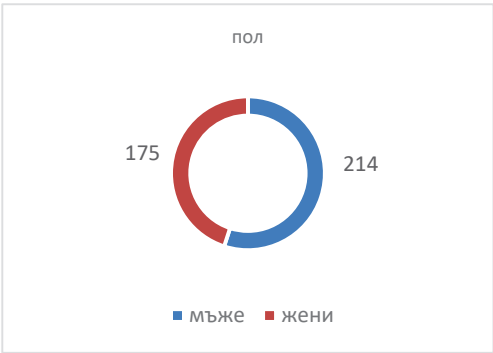


Табл.1 Вид оперативни интервенции

ВИД	Брой n- Без мета	Брой n- МЕТАСТАТИЧЕН	Конвенционална операция	ЛС операция
Хартман	197	128	158	167 (17 конверсии)
колектомия	43	8	34	17 (4 конверсии)
Резекция и анастомоза	7	1	3	4
Miles операция	3	2	1	4
Общо-389	250	139	196	192

В изследваната група от 389 пациенти средната възраст беше $69,8 \pm 9,12$ г.(обхват: 55-86). Видовете оперативни интервенции бяха: Операции на Хартман- $n=325$ (83.5%); Колектомии- 51 (13.1%); Резекции с първична анастомоза- $n=8$ (2.1%);Абдомино-перинеални екстирпации- 5 (1.3%). При 16 от случаите операциите бяха съчетани и с друга манипулация- 8 с различни по обем чернодробни резекции и 8 перитонектомии с интраперитонеална хипертермична химиотерапия (табл.1). Лапаростомии извършихме при 45 болни с установен перфорирал колоректален карцином. Среден болничен престой при изява на обструкция 7 дни (обхват 6-8 дни); при изява на перфорация-8 дни (обхват 6-12 дни); при кървене- 6 дни (обхват 5-7). При извършените Хартман операции: Средно оперативно време 138 min за конвенционално оперираните болни и 165 min за лапароскопските методики. Кръвопреливания се наложи в 29 от случаите. Усложнения отчетохме при 142 болни (36,5%). Най-често установихме супурация на оперативната рана- $n=71$, с поставен VAC при 49 от тях. Повторни оперативни интервенции се наложиха при 28 болни. При 10 от тях причината беше инсуфициенция на дисталния чукан, а в останалите 18 се намери непреодолян перитонит. Летален изход се получи при 41 болни (10,5%)

Обсъждане

Независимо от развитите и усъвършенствани методики в диагностиката на заболяванията, усложнените форми на колоректален карцином остават с висока честота. Основен метод на лечение на тези болести остава хирургията.По отношение на вида хирургична намеса най-общо могат да се обособят 3 групи . Това са: 1) първична резекция на засегнатия участък с или без първична анастомоза; 2) „damage control surgery“ с последваща планова резекция;3) липса на радикално лечение (палиативна операция). (10) В нашето проучване поради хетерогенността на групата и наличие на метастатични дисеминации при част от болните, не

можем да демонстрираме явно превъзходство на някои от методиките. При лечението на този тип болни ние изработваме индивидуален подход съобразен с вида на спешното състояние и разпространеността на основното онкологично заболяване. При диагностиката на тези пациенти се използват стандартните методики- абдоминална ехография, рентген на корем и компютърната томография, долна ендоскопия. (11) В случаите на недостатъчна диагностична информативност на образните методики, подходящ метод на избор се явява лапароскопията. По литературни данни, диагностичната точност на тази манипулация е от порядъка на 86%-100%. (12). Резултатите, които ние постигнахме са 100%(n=53). За период от 7 години предприехме 389 оперативни интервенции по повод на усложнен карцином на левия колон и ректум. От тях при 92 болни се установи перфорация (61 с метастатични лезии); случаите с обструкция бяха 274 (138 с метастатични лезии); операция по повод на КРК с кървене извършихме при 23 болни (5 с мета лезии). От изнесените данни е видно, че за нашата серия, най-честото усложнение на карцинома на левия колон и ректум е различна по степен запушването с изява на чревна непроходимост. Интересен факт е, че в 52.4% от случаите на усложнен КРК се намира и метастатична изява на болестта (208/389). Тези данни са съпоставими с изнесената в литературата информация по тези проблеми. (2,10) Лапароскопски оперативни интервенции предприехме при 192 болни (49.4%) като в тях влиза и бройката на диагностичните лапароскопии. Конверсия се наложи в 21 от случаите, като 19 от тях са в групата на перфориралите тумори. По отношение на получените усложнения интерес представляват случаите наложили оперативни интервенции. При 53 болни извършихме ревизии на оперативната рана поради различни по степен възпалителни засягания. Необходимо е да отбележим, че от 2015 година сме въвели протокол за профилактично прилагане на VAC асистирано затваряне на оперативните рани. Такъв тип оработка на раната извършихме при 49 болни. От извършени 325 Хартман операции, при 10(3.1%) от тях се наложи извършването на ревизии поради инсуфициенция на дисталния чукан, като 9 от тях бяха в групата на отворената хирургия. При трима болни се изяви ранен следоперативен илеус, преодолян с консервативна терапия. Този тип усложнение се получи в групата на болните, при които КРК се намери съчетан с карциноматоза и беше извършено съчетание на циторедуктивна хирургия с интраперитонеална хемеоотерапия. Тази група пациенти е специфична, характеризира се с определен тип преоперативна подготовка, различен тип интреоперативни манипулации и следоперативно мониториране. Това наложи резултатите от нея да не са причислят в общия анализ. При групата с кървене и запушващ КРК, и извършени миниинвазивни оперативни процедури, постигнахме по-бързо възстановяване на пасаж, по-кратък болничен престой и отчетохме по-дълго оперативно време. Тези резултати са напълно съпоставими с данните изнесени в световната литература. При пациентите с перфорирал тумор, поради наличието на голяма бройка случаи на лапаростомии, отчитането на горепосочените критерии не е релевантно. Летален случай отчетохме при 41 болни. При 24 (58.5%) от болните причина за влошаване на състоянието и леталитет беше перфорация на авансирал метастатичен колоректален карцином.

Заклучение

Случаите налагащи хирургична интервенция по повод на усложнени форми на карцином на левия колон и ректум продължават да бъдат предизвикателство за лекарите и до днес. Изборът на хирургичен подход тези ситуации е строго индивидуален и е съобразен с вида на усложнението, наличието на дисеминация на процеса, и общото състояние на пациента. Операциите на Хартман остават основен избор при пациенти в увредено общо състояние и висок риск от анастомозни инсуфициенции. Този тип операции са съпроводени с нисък процент периоперативни усложнения и с приемливи нива на заболяемост и смъртност. При строго подбрани пациенти, лапароскопската хирургия е безопасна и напълно

приложима. Тя е напълно съпоставима на конвенционалната като онкологична издръжаност и периперативни резултати.

Литература

- [1] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019 Oct 19;394(10207):1467-1480. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0. PMID: 31631858.
- [2] Chakedis J, Schmidt CR. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018 Apr;27(2):377-399. doi: 10.1016/j.soc.2017.11.010. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29496096.
- [3] Genser L, Manceau G, Mege D, Bridoux V, Lakkis Z, Venara A, Voron T, Bege T, Sielezneff I, Karoui M; on behalf of the AFC (French Surgical Association) Working Group. 30-Day Postoperative Morbidity of Emergency Surgery for Obstructive Right- and Left-Sided Colon Cancer in Obese Patients: A Multicenter Cohort Study of the French Surgical Association. *Dig Surg*. 2020;37(2):111-118. doi: 10.1159/000497450. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30939470.
- [4] Kim K, Kim YW, Shim H, Kim BR, Kwon HY. Differences in clinical features and oncologic outcomes between metastatic right and left colon cancer. *J BUON*. 2018 Dec;23(7):11-18. PMID: 30722106.
- [5] Baer C, Menon R, Bastawrous S, Bastawrous A. Emergency Presentations of Colorectal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2017 Jun;97(3):529-545. doi: 10.1016/j.suc.2017.01.004. PMID: 28501245.
- [6] Nguyen DA, Mai-Phan TA, Do PTT, Thai TT. Emergency surgery for obstructed colorectal cancer in Vietnam. *Asian J Surg*. 2020 Jun;43(6):683-689. doi: 10.1016/j.asjsur.2019.09.015. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31685392.
- [7] Öistämö E, Hjern F, Blomqvist L, Falkén Y, Pekkari K, Abraham-Nordling M. Emergency management with resection versus proximal stoma or stent treatment and planned resection in malignant left-sided colon obstruction. *World J Surg Oncol*. 2016 Aug 30;14(1):232. doi: 10.1186/s12957-016-0994-2. PMID: 27577887; PMCID: PMC5006427.
- [8] Li J, Guo H, Guan XD, Cai CN, Yang LK, Li YC, Zhu YH, Li PP, Liu XL, Yang DJ. The impact of laparoscopic converted to open colectomy on short-term and oncologic outcomes for colon cancer. *J Gastrointest Surg*. 2015 Feb;19(2):335-43. doi: 10.1007/s11605-014-2685-z. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25355006.
- [9] Park JH, Park HC, Park SC, Sohn DK, Oh JH, Kang SB, Heo SC, Kim MJ, Park JW, Jeong SY, Park KJ; SEoul COlorectal research Group (SECOG). Laparoscopic approach for left-sided T4 colon cancer is a safe and feasible procedure, compared to open surgery. *Surg Endosc*. 2019 Sep;33(9):2843-2849. doi: 10.1007/s00464-018-6579-0. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30413928.
- [10] Tebala GD, Natili A, Gallucci A, et al. Emergency treatment of complicated colorectal cancer. *Cancer Manag Res*. 2018;10:827-838. Published 2018 Apr 20. doi:10.2147/CMAR.S158335
- [11] Decker KM, Lambert P, Nugent Z, Biswanger N, Samadder J, Singh H. Time Trends in the Diagnosis of Colorectal Cancer With Obstruction, Perforation, and Emergency Admission After the Introduction of Population-Based Organized Screening. *JAMA Netw Open*. 2020 May 1;3(5):e205741. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5741. PMID: 32453385; PMCID: PMC7251446.
- [12] Zhao J, Samaan JS, Toubat O, Samakar K. Laparoscopy as a Diagnostic and Therapeutic Modality for Chronic Abdominal Pain of Unknown Etiology: A Literature Review. *J Surg Res*. 2020 Aug;252:222-230. doi: 10.1016/j.jss.2020.03.013. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32289579.

МЕЛАТОНИН И ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНА ЕПИЛЕПСИЯ

Здравка Василева^{1,2}, Екатерина Витева^{1,2}

1 Медицински Университет Пловдив, Катедра по Неврология

2 УМБАЛ „Свети Георги“ гр. Пловдив, Клиника по Нервни болести

MELATONIN AND PHARMACORESISTANT EPILEPSY

Zdravka Vasileva^{1,2}, Ekaterina Viteva^{1,2}

1 Medical University of Plovdiv, Department of Neurology

2 UMHAT “Sveti Georgi”, Plovdiv, Clinic of Neurology

Abstract

Epilepsy is a chronic neurological disease with social significance. In recent years, the relationship between the concentrations of the neurohormone melatonin and the frequency and severity of seizures in patients with epilepsy has been sought. Studies have shown conflicting results regarding the effect of melatonin on seizure frequency. The possibility of adding it to antiepileptic therapy and proving its antiepileptic effect is being discussed. We present the results from a study with Melatonin 5 mg. daily oral dose, added to the anticonvulsive therapy in 10 adults with pharmacoresistant epilepsy. The data indicate that melatonin as add-on therapy has a potential to improve the quality of life of these patients and has no significant side effects.

Keywords: pharmacoresistant, neurohormone, seizure, add-on therapy, quality of life

Епилепсията представлява хронично неврологично заболяване с пристъпен характер. Броят на болните, качеството на живот, медицинският риск при тежки пристъпи и предизвикателствата при лечението на някои форми на заболяването, показват медицинската му и социална значимост. Патогенезата е свързана с абнормна активност на дадена популация неврони, дължаща се на механизми като оксидативен стрес, глутаматна ексайтотоксичност и митохондриална дисфункция. През последните десетилетия се търси и проучва възможната връзка между епилепсията и мелатонина - неврохормон, секретиран от епифизата. Доказани са разнообразните му физиологични функции при човек - регулация на циркадните ритми (денонощни, сезонни), съня и бодърстването, участие в процесите на терморегулацията, туморния растеж и стареенето, сексуалната активност и репродуктивните функции. Той притежава още имуномодулираща, цитопротективна и антиоксидантна активност. Проведените до момента проучвания в търсене на корелация между мелатонина и епилептогенезата са предимно в подкрепа на хипотезата за антиконвулсивния му ефект. При по-голямата част от тях се изследват експериментални модели с животни. Разнородни по дизайн и с по-малък брой са тези при хора, като резултатите не винаги са в категорична подкрепа на посочената теза. В последните години се обсъжда и възможността за добавянето на мелатонин към антиепилептичната терапия.

Според дефиницията от 2006 г. на Световната лига за борба с епилепсията (International League Against Epilepsy, ILAE) епилепсията е мозъчно заболяване, характеризиращо се с трайно предразположение за генериране на епилептични пристъпи и с невробиологичните, когнитивни, психологични и социални последици от това състояние. Епилептичните пристъпи се определят като епизоди от внезапно настъпващо количествено и/или качествено разстройство на съзнанието, сензорните, двигателните, автономните и психичните функции. През 2014 г. ILAE препоръчва разширена дефиниция, според която епилепсията е мозъчно заболяване, което се наблюдава при някое от следните условия: 1. Поне 2 непровокирани (или провокирани) пристъпа, наблюдавани през период по-голям от 24 ч. 2. Един непровокиран (или провокиран) пристъп и наличие на фактори, които определят по-голяма (над 60%) вероятност за последващи пристъпи, подобна на тази след 2 непровокирани пристъпа (пристъп 30 дни след мозъчен инсулт, при установени мозъчни структурни абнормности и епилептиформна ЕЕГ). 3. Диагноза епилептичен синдром (Роландова епилепсия с нисък риск за рецидивиращи пристъпи, синдром на Landau-Kleffner, епилептична енцефалопатия с продължителни комплекси спайк-бавна вълна по време на сън). (1, 2, 3)

Според фармакологичната реактивност епилепсията се дели на 3 типа: фармакочувствителна, фармакоизискваща и фармакорезистентна. За фармакочувствителна се приема тази, която не рецидивира. Тя протича с добре контролирани пристъпи и лечението е ефективно. Фармакоизискваща е епилепсията, при която пристъпите са добре контролирани, но с голям риск от рецидив при спиране на медикаментозното лечение. Фармакорезистентната епилепсия обхваща 25-33 % от пациентите, като в тези случаи заболяването остава резистентно на прилаганите лечебни средства. Болните са сериозно инвалидизирани и са с повишен риск от внезапна смърт. Според дефиницията, предложена от ILAE (2009 г.), медикаментозно-резистентни са пациентите, при които е налице неуспех на адекватно приложени, подходящо избрани и добре поносими 2 антиепилептични медикамента (АЕМ) в монотерапия или в комбинация, за постигане на продължителна свобода от пристъпи (за период от 1 година или 3 пъти по-дълго от най-дългия междупристъпен период пред последната година). (3, 4, 5, 6, 7, 8)

Едно от първите съвременни проучвания (Muñoz-Hoyos et al., 1998), показващо връзката между мелатонина и епилепсията, е проведено при деца с медикаментозно-резистентна епилепсия, които не се повлияват от конвенционалната антиконвулсивна терапия. При тях е прилаган мелатонин като единствено лечение – в дози 5 и 10 мг. във вечерен прием, а като резултат се демонстрира понижаване на пристъпната честота. В повечето изследвания при хора мелатонинът се добавя към антиепилептичните медикаменти. Peled и кол. (Peled et al., 2001) прилагат при дете с тежки пристъпи мелатонин в доза 3 мг./дневно заедно с антиконвулсивната терапия за период от 3 мес. Наблюдава се значително намаляне на епилептичната активност особено в нощните часове. В последните години немалко проучвания са насочени към ефекта на мелатонина върху асоциираните с епилепсия нарушения на съня. Elkhayat и кол. (Elkhayat et al., 2010) публикуват резултати от изследване на две групи деца – 23 с резистентна епилепсия и 14 с добър контрол на заболяването, които са приемали мелатонин вечер преди лягане. Резултатите сочат подобрение на нарушенията на съня, свързани със заболяването при децата с рефрактерна епилепсия, както и влияние върху тежестта на пристъпите в същата група. Goldberg-Stern и

кол. (Goldberg-Stern et al., 2012) публикуват плацебо-контролирано проучване върху 10 пациента с резистентна форма на заболяването (възраст между 9 и 32 г.), при които е прилаган мелатонин в доза 10 мг. вечер в рамките на 3 седмици. Установява се намаляне на честотата на дневните пристъпи по време на приема на мелатонин в сравнение с плацебо. Не се наблюдава промяна в максималния брой и продължителността на пристъпите, ефективността и латентността на съня, както и в поведението. (9, 10, 11, 12)

Представяме данни от наблюдение и оценка върху 10 пациента с фармакорезистентна форма на епилепсия на възраст между 22 и 46 години, които са приемали Мелатонин 5 мг. вечер към собствената антиепилептична терапия в рамките на 3 месеца. Използвани са анкетен и електрофизиологичен методи.

Анкетен метод:

Пациентите са подбрани на базата на включващи и изключващи критерии, както следва:

- **Критерии за включване:** доброволно попълнено “Информирано съгласие”; възраст – 18-46г.; поставена Дг. Епилепсия – фармакорезистентна форма; стабилна АЕТ с добър комплайнс (в последните 3 мес.)

- **Критерии за изключване:** Придружаващи неврологични, психиатрични и онкологични заболявания; сънни нарушения; прием на медикаменти, повлияващи съня; прием на медикаменти с доказан ефект върху концентрацията на мелатонин; работа на смени (в последните 3 мес.); Jet lag (в последните 2 седм.); бременност или лактация.

При всеки пациент са събрани следните данни:

- Ретроспективен дневник за характер и честота на епилептичните пристъпи за 3 месеца преди приема на Мелатонин и такъв за 3 месеца, в които е приеман мелатонин.
- Попълване на скала за определяне на хронотип Activity Morningness-Eveningness Questionnaire
- Попълване на скала за субективна оценка на качеството на живот при пациенти с епилепсия Quality Of Life In Epilepsy-Patient-Weighted (QOLIE-10-P) преди включването на мелатонин и на 3-ти месец след приема.
- Отчитане на нежелани лекарствени реакции от приема на Мелатонин 5 мг.

Електрофизиологичен метод:

Провеждане на стандартен електроенцефалографски запис преди началото на приема на Мелатонин 5 мг. и в края на 3-месечния прием, както и оценка на находката.

Резултати и изводи

На базата на въпросника за определяне на хронотип 7 от пациентите са сутрешен тип, 3-ма – вечерен.

При оценка на дневника на пристъпите се наблюдава редукция на същите при 4 от пациентите в сравнение със същия 3-месечен период преди добавянето на мелатонин, като сред тях 3-ма са определени като вечерен хронотип, 1 като сутрешен. При останалите 6 пациента няма значима разлика в честотата и вида на епилептичните пристъпи.

Сравнението между попълнената в началото и края на приема на мелатонин скала за качество на живот QOLIE-10-P показва следното: 6 от пациентите са дали субективна оценка за подобрение, при останалите 4 няма промяна.

По отношение на оценката на нежелани реакции от приема на Мелатонин 5 мг. не са отчетени такива (обективни и субективни) при нито един от тях.

Сравнението на ЕЕГ при добавянето на мелатонин и след 3-тия месец липсва динамика при 9 от пациентите; при 1 от тях има изява на пароксизмална активност, която не считаме, че се свързва с приема на мелатонин. При същия пациент липсва зачестяване на пристъпите и е налично субективно подобрене в качеството на живот.

Обобщението на резултатите от прилагане на мелатонин 5 мг. като допълнителна терапия при медикаментозно-резистентна епилепсия, макар и при малък брой проследявани пациенти, дава основание да считаме, че по-скоро би имало полза от същото, при липсващ риск. Данните сочат липса на нежелани лекарствени реакции, което е в съответствие и с публикациите по темата до този момент. Субективното подобрене в качеството на живот, отразено чрез скалата QOLIE-10-P, също е показател с голямо значение при пациентите с тази форма на заболяването. Вероятно редуцията на пристъпите и подобреното в качеството на живот корелират с вечерен хронотип. Липсва ефект върху електрофизиологичните показатели.

Описаните по-горе данни насочват към необходимостта от по-нататъшно проучване по темата. На базата на литературната справка и нашите резултати, имаме основание да считаме, че прилагането на мелатонин като добавка към антиепилептичната терапия при пациенти с медикаментозно-резистентна епилепсия е от полза и не е свързано с риск.

Литература:

1. National Consensus on Diagnosis and Treatment of Epilepsy; Edited by Acad. Prof. Dr. I. Milanov, DMSc, Prof. Z. Zahariev, DMSc, Prof. Dr. V. Bojinova MD; Bulgarian Society of Neurology; <http://www.nevrologiabg.com>
2. Robert S. Fisher, Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou, Alicia Bogacz, J. Helen Cross, Christian E. Elger, Jerome Engel Jr, Lars Forsgren, Jacqueline A. French, Mike; Glynn, Dale C. Hesdorffer, B.I. Lee, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshe, Emilio Perucca, Ingrid E. Scheffer, Torbjorn Tomson, Masako Watanabe and Samuel Wiebe; A practical clinical definition of epilepsy; *Epilepsia*, 55(4):475–482, 2014 doi: 10.1111/epi.12550
3. Viteva E, Zahariev Z. „Drug-resistant epilepsy – clinical features and social dimensions.”, ISBN 978-619-7085-35-8, monography;
4. Patrick Kwan, Alexis Arzimanoglou, Anne T. Berg, Martin J. Brodie, W. Allen Hauser, Gary Mathern, Solomon L. Moshe', Emilio Perucca, Samuel Wiebe, and Jacqueline French; Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies; *Epilepsia*, 51(6):1069–1077, 2010 doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.
5. Chavdarov T., Therapy of epilepsy, Sofia: Geya Libris, 2004: 450-62.
6. Sanchez-Alvarez JC, Serrano-Castro P, Cañadillas-Hidalgo F. Refractory epilepsy in adults. *Rev Neurol* 2002; 35 (10): 931-53
7. Brodie MJ. Diagnosing and predicting refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2005; 181: 36-9.
8. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet* 2006; 367 (9516): 1087-100.
9. Muñoz-Hoyos A, Sánchez-Forte M, Molina-Carballo A, Escames G, Martín-Medina E, Reiter RJ, Molina-Font JA, Acuña-Castroviejo D. Melatonin's role as an anticonvulsant

- and neuronal protector: experimental and clinical evidence.; J Child Neurol. 1998 Oct;13(10):501-9.
10. Peled N, Shorer Z, Peled E, Pillar G.; Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders; Epilepsia. 2001 Sep; 42(9):1208-10.
 11. Elkhayat HA, Hassanein SM, Tomoum HY, Abd-Elhamid IA, Asaad T, Elwakkad AS. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy.; Pediatr Neurol. 2010 Apr;42(4):249-54.
 12. Goldberg-Stern H, Oren H, Peled N, Garty BZ. Effect of melatonin on seizure frequency in intractable epilepsy: a pilot study.; J Child Neurol. 2012 Dec;27(12):1524-8.

ТОРЗИО НА ТЕСТИСА- ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПИ НА ЛЕЧЕНИЕ

А. Иванов, П. Антонов

**Катедра по урология и обща медицина,
Медицински университет- Пловдив**

TESTICULAR TORSION- DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT

A. Ivanov, P. Antonov

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

Abstract

Testicular torsion is one of the real urological emergencies. It is a torsion of the spermatic cord, which causes severe pain and ischemia of the testicles. Rapid recovery of blood flow to the ischemic testis is critical in cases of torsion. Ultrasound is an indispensable "helper", but in no case should it delay surgical exploration. Surgical treatment always ends with orchidopexy.

Key words: testicular torsion, ultrasound, surgery

Въведение:

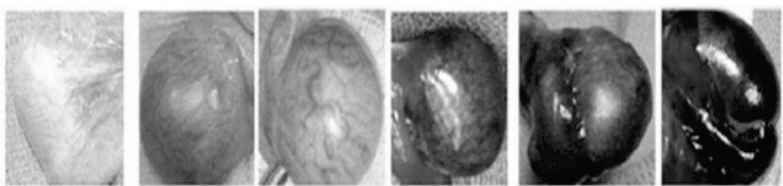
Торзиото на тестиса представлява едно от същинските спешни урологични състояния. То представлява усукване на семенната връв, което причинява силна болка и исхемия на тестиса. Честота му е 3,8 на 100 000 мъже под 18 години (Zhao,2011). Представлява 10-15% от всички остро протичащи заболявания на скротума при деца (Barbosa,2013). Възрастовото разпределение на торзиото на тестиса е бимодално, с един пик в неонаталния период и втори такъв около пубертета.

Етиология:

Причините за торзио могат да бъдат идиопатични или травматични (само в 20% от случаите) (Newton,2000). Съществуват 2 основни типа: Интравагинално торзио- наблюдава се най-често в юношеска възраст; Екстравагинално торзио- среща се главно при новородени или в случаи с крипторхидизъм.

Патогенеза:

Когато тестисът се торквира, това обикновено става в посока от латерално към медиално. Усукването може да варира от 90 °-180 ° (непълно торзио) до 540 °- 720 ° (пълно торзио). В зависимост от степента на усукване, съдовото увреждане на тестиса може да настъпи в рамките на 6 до 12 часа. Това от своя страна води до инфаркт на засегнатия тестис, с последваща атрофия и намаляване на производството на сперматозоиди, като по този начин може да повлияе на фертилитета (Фиг.1).



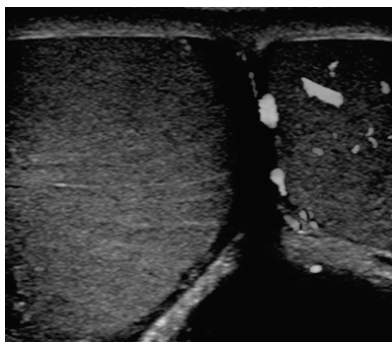
Фиг.1 Степен на съдово увреждане при торзио на тестиса

Клиника:

Клиничната картина на заболяването включва следните симптоми: внезапна силна болка в съответния тестис, подуване и зачервяване на съответната скротална половина, „високо стоящ“ тестис, гадене и повръщане, коремна болка, рядко фебрилитет.

Диагностика:

За навременното поставяне на диагнозата са необходими данните от анамнезата за наличието на някои от гореспоменатите симптоми. При осъществяването на физикалния преглед в повечето случаи децата не могат да понесат и най-малкия опит за палпация на засегнатия тестис, който е силно болезнен. Основна роля в диагностиката на това спешно урологично заболяване има доплер ултразвуковата диагностика (Moore, 2011) (Фиг.2).



Фиг.2 Доплер ултразвукова диагностика при торзио на тестиса

Чрез нея се получава информация относно кръвоснабдяването на конкретния орган. В случаите на торзио на тестиса при осъществяването и не се открива наличен кръвоток към засегнатия тестис. Друг диагностичен способ е радионуклидната сцинтиграфия с ^{99m}Tc , която поради своята продължителност не се използва в рутинната практика, а само за целите на научно-изследователската дейност.

Диференциална диагноза:

Диференциалната диагноза на това заболяване представлява една „пъстра палитра“, включваща редица нозологични единици като: торзио на апендикса на епидидима, епидидимоорхит, ингвиноскротална херния, хидроцеле, сперматоцеле, травма на тестиса, тумори, варикоцеле.

Принципи на поведение:

Бързото възстановяване на притока на кръв към исхемичния тестис е критично в случаите на торзио. По литературни данни процента на „спасени“ тестиси е 90-100% ако хирургичното лечение се извърши в рамките на 6 часа от началото на симптоматиката. Същия намалява до 50%, ако симптомите са налице повече от 12 часа и обикновено е по-малък от 10%, ако продължителността на симптомите е 24 часа или повече (Caroor, 2008). Предоперативно на пациентите и родителите трябва да бъде разяснена потенциалната нужда от орхиектомия като част от хирургичното поведение. Транскротален хирургичен достъп се използва за представяне на засегнатия тестис в оперативното поле. Осъществява

се деторквация на семенната връв докато не се визуализират никакви усуквания и се оценява жизнеспособността на тестиса (Фиг.3).



Фиг.3 Деторквация на тестиса

Орхиектомия се извършва, ако засегнатият тестис изглежда некротичен. Ако засегнатият тестис се счита за жизнеспособен, трябва да се извърши орхидопексия, при която се фиксира трайно тестиса в скротума. Независимо от жизнеспособността на засегнатия тестис трябва да се извърши контралатерална орхидопексия.

Усложнения:

Възможни усложнения при ненавременно лечение на това заболяване са: некроза и последваща гангрена, тестикуларна атрофия, инфертилитет, абнормална сперматогенеза.

Заклучение:

Торзиото на тестиса представлява хирургична спешност, изискваща скротална експлорация и деторквация в рамките на 6 часа, за да се предотврати необратимата исхемия. Най-важните показатели са продължителността (< 6 часа=жизнеспособен тестис, >24 часа=нежизнеспособен) и градуса на усукване. Ултразвуковата диагностика е незаменим „помощник“, но в никакъв случай не бива да забавя хирургичната експлорация. Хирургичното лечение винаги завършва с орхидопексия.

Библиография:

1. Barbosa JA, Tiseo BC, Barayan GA, et al. Development and initial validation of a scoring system to diagnose testicular torsion in children. J Urol. 2013;189(5):1859-1864.
2. Kapoor S. Testicular torsion: a race against time. Int J Clin Pract. 2008;62(5):821-827.
3. Moore CP, Marr JK, Huang CJ. Cryptorchid testicular torsion. Pediatr Emerg Care. 2011;27(2):121-123.
4. Newton E: Testicular torsion. In Five-minute Clinical Consult. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000:546–547. A quick, concise, rather up-to-date reference for the clinician.
5. Zhao LC, Lautz TB, Meeks JJ, Maizels M. Pediatric testicular torsion epidemiology using a national database: incidence, risk of orchietomy and possible measures toward improving the quality of care. J Urol. 2011;186(5):2009-2013.

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. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

ТОРЗИО НА КРИПТОРХИДИЧЕН ТЕСТИС В ИНГВИНАЛНИЯ КАНАЛ- КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ И ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

А. Иванов, П. Антонов

**Катедра по урология и обща медицина,
Медицински университет- Пловдив**

TORSION OF A CRYPTORCHID TESTICLE IN THE INGUINAL CANAL- CLINICAL CASE AND REVIEW OF LITERATURE

A. Ivanov, P. Antonov

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

Abstract

Testicular torsion is an emergency urological condition in which the spermatic cord twists along its axis and this impedes blood flow to the testicle. The cryptorchid testis has a 10-fold higher risk of torsion than a normally descended testicle. We present a casuistically rare case of a patient with torsion of a cryptorchid testis in the inguinal canal.

Key words: testicular torsion, cryptorchidism, surgery

Въведение:

Крипторхизмът е състояние, при което единият или и двата тестиса са задържани някъде по естествения път на тяхното десцендиране от долния полюс на бъбрека до дъното на скроталната торбичка. Крипторхизъм се открива в 10–20% от новородените, в 2–3% сред децата на 1 година, при 1% от децата в пубертетния период и само в 0,2–0,3% от възрастните мъже (Virtanen, 2008). Торзиото на тестиса представлява спешно урологично състояние, при което семенната връв се усуква по оста си и това възпрепятства притока на кръв към тестиса. Крипторхидичният тестис е с 10 пъти по-висок риск от торквиране в сравнение с нормално спуснатия тестис (Zilberman, 2006). Торзията на тестисите, свързана с крипторхизъм, обикновено се отнася до пациенти, страдащи от спастични нервно-мускулни болести.

Цел:

Ние представяме казуистично рядък случай на пациент с торзио на крипторхидичен тестис в ингвиналния канал.

Описание на случая:

Касае се за 11-годишен пациент приет по спешност в клиника по урология на УМБАЛ „Св. Георги“ - Пловдив. Същият съобщава за внезапно възникнала болка в дясна ингвинална област и корема с давност от 4 часа, придружена с гадене и повръщане. Отрича за претърпяна травма в областта на скротума. Като придружаващо заболяване при пациента се наблюдава детска церебрална парализа. Липсват данни за фамилна обремененост. При извършването на физикалния преглед се установява силно болезнена подутина с диаметър 2,5 см в областта на левия ингвиналния канал и липса на левия тестис в скротума. Десният тестис е с нормална топка, размери и консистенция. Извършените рутинни клиничко-лабораторни изследвания не показват отклонения от референтните стойности. При

извършването на ултразвукова диагностика на левия ингвинален канал се визуализира хетерогенна маса с централна хипоехогенна зона. В допълнение към стандартната образна диагностика, от извършената доплер ехография се установи липса на какъвто и да е кръвоток в областта на засегнатия тестис, както и нормален такъв в десния. Като предоперативна диагноза се постави торзио на тестиса. След съответната подготовка и въвеждане под обща анестезия се пристъпи към хирургично лечение. Осъществи се ингвинален достъп в ляво, като интраоперативната находка на бе на торзио на тестиса на 720 градуса. Извърши се деторкация, като в последствие тестиса възстанови нормалната си оцветка и се прецени като жизнеспособен. В унисон с препоръките на Европейската асоциация по урология се осъществи орхидопексия в ляво и в дясно (с превантивен характер).

Обсъждане:

Торзиото на тестиса е добре познато заболяване, което за първи път е описано от Delasiauve през 1840 г (Schultz,1984). Торзията на семенната връв в условията на крипторхизъм обаче се съобщава рядко и обикновено засяга пациенти, страдащи от спастична нервно-мускулна болест. Причината за торзиото на недесцендиращия тестис не е добре разбрана, но се предполагат редица възможности. Необичайни контракции или спазми на кремастеричните мускули и аддукционни контрактури на ханша, наречени „деформация тип ножица“, които блокират навлизането в нормалния скротум или изтласкват нормалните тестиси от скротума, са две описани теории (Phillips,1972). Тези механизми изглеждат по-вероятни при пациенти, страдащи от нервно-мускулни заболявания, като детската церебрална парализа например. Използването на доплер ултразвук за диагностика на тестикуларна исхемия е добре документирано в литературата (Han,1986). Степента на спасяване при торзия на тестисите варира от 20 до 40%, в зависимост от времето от възникването до хирургическата интервенция. Всички сперматогенни и сертолиеви клетки се унищожават след само 4 часа исхемия, което показва важноста на навременната диагноза (Mowad,1978). Избраното лечение при подозирана, остра торзия на тестисите е незабавна хирургична експлорация. Трябва да се направи орхидопексия, ако засегнатият тестис е жизнеспособен; в противен случай е показана орхиектомия.

Заклучение:

Представеният случай е интересен не само поради рядкостта на състоянието, но и защото илюстрира диагноза, която е важно да се вземе предвид при всеки млад пациент с анамнеза за болки в корема или слабините. Торзиото на крипторхидичен тестис може да бъде трудно за диагностициране, тъй като може да имитира други спешни състояния като остър корем или заклещена херния. Този случай показва значението на Доплер ултразвук като метод на избор в образната диагностика на торзиото на тестиса. В този и всеки друг случай хирургичната експлорация е задължителна. В случай на жизнеспособен тестис се извършва орхидопексия (двустранна). При наличие на некротичен тестис метод на лечение е единствено и само орхиектомията.

Библиография:

1. Han BK (1986) Uncommon causes of scrotal and inguinal swelling in children: sonographic appearance. J Clin Ultrasound 14:421-427
2. Mowad JJ, Konvolinka CW (1978) Torsion of undescended testis. Urology 7:567-568
3. Phillips NB, Holmes TW (1972) Torsion infarction in ectopic cryptorchidism: a rare entity occurring most commonly with spastic neuromuscular disease. Surgery 71:335-338

4. Schultz K E, Walker J (1984) Testicular torsion in undescended testes. Ann Emerg Med 13:567–569
5. Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. Hum Reprod Update 2008;14:49e58.
6. Zilberman D, Inbar Y, Heyman Z, Shinar D, Bilik R, Avigad I, et al. Torsion of the cryptorchid testis e can it be salvaged? J Urol 2006;175:2287e9.

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. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

СЕРУМНИ НИВА НА 25(OH)D И ЦИТОКИНИ ПРИ ЖЕНИ И МЪЖЕ С ПРИСТЪПНО-РЕМИТЕНТНА МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА

Георги Славов, Анастасия Тренова
Медицински университет-Пловдив, България
Катедра по Неврология

SERUM LEVELS OF 25 (OH) D AND CYTOKINES IN WOMEN AND MEN WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

Georgi Slavov, Anastasia Trenova
Medical University-Plovdiv, Bulgaria
Department of Neurology

Abstract

Multiple sclerosis is a disease with a multifactorial etiology. Scientific evidence for the involvement of vitamin D in the pathogenesis of the disease and ambiguous data on differences in its action depending on gender are presented.

Purpose

To evaluate changes in serum concentrations of 25 (OH) D, TNF α , IFN γ , IL17, TGF β 1, IL4, IL10 in relapse and remission, their relationship to the neurological deficit and gender.

Contingent
40 healthy individuals (20 females and 20 males), 46 patients (33 females and 13 males) - Caucasians, habitat between 41°5 N and 25°17 E, registered during the astronomical winter periods October 2012-May 2013, October 2013-May 2014

Methods

Diagnostic criteria of McDonald (2010), EDSS for assessing the neurological deficit. Serum concentrations of 25 (OH) D (nmol/l) and cytokines (pg/ml) were examined by immunosorbent ELISA analysis - once in controls, twice in patients during periods of relapse and remission.

Statistical methods

Variation, nonparametric, correlation and regression analyzes, Student's t-test, Mann-Whitney criteria, Kolmogorov-Smirnov test.

Results

In men and women during the relapse the average levels of 25 (OH) D are in the threshold accepted for deficiency, in women they are significantly low compared to the controls ($p < 0.05$). During this period, an inverse relationship between 25 (OH) D levels and severity of deficiency was recorded in women (Sig = 0.013, Pears. Corr. -0.428). In remission in women only, 25 (OH) D levels were significantly elevated compared to those in relapse ($p < 0.05$). During this period, TGF β 1, IL4 significantly increased in both sexes compared to those in relapse ($p < 0.05$).

Conclusion

1. In women, 25 (OH) D exhibits more pronounced immunomodulatory activity on the

degree of deficiency and could be used to monitor serum concentrations for prevention and treatment of hypovitaminosis D.

2. In both sexes during relapse and remission the serum concentrations of TGFβ1, IL4 are a criterion for assessing the immune activity.

Key words: Multiple sclerosis, vitamin D, cytokines

Въведение

Множествената склероза (МС) е имунообусловено заболяване с особености в етиологията, включващи предполагаем вирусен агент, генетични фактори и фактори от външната среда. Данни от експериментални клинични наблюдения показват връзка между промените в серумните концентрации на фактор от външната среда-25(ОН)D със степента на риск от възникване на МС, тежестта на неврологичен дефицит и полови различия в метаболизма на витамин Д(Munger KL et al, 2006; Bettencourt et al, 2018; Zhang et al, 2016; Smolders et al, 2008; Al-Mahdawi et al, 2014; Soilu-Hänninen et al, 2012; Smolders et al, 2019; Voskuhl et al. 2011)

Епидемиологични изследвания регистрират по-висока болестност при жените в сравнение с мъжете, жени/мъже 2:1, 3:1(Smolders et al, 2019; Ilana Katz Sand, 2015; Ntranos et al, 2016; Luetic 2008;)

Налице са доказателства, че при жените с пристъпно-ремисивната еволюция (ППМС) доминират имунните възпалителни промени, докато при мъжете еволюцията е по-тежка, с деструктивни T1 лезии на магнитно-резонансното изследване (МРТ). Експериментални резултати обосновават теза за супресивно действие на биологично активния метаболит 1,25(ОН)2D върху синтеза на провъзпалителните цитокини (цк) IFNγ, IL17, IL2, за индукция за антивъзпалителната CD4+CD25+FoxP3 субпопулация, стимулираща синтеза на TGFβ1 (WZ et al, 2020; Lee et al, 2016; Chang et al, 2010)

Проучванията при двата пола за причинно-следствена зависимост между промени на 25(ОН)D нивата, имунни параметри и клинични показатели за болестната активност ще изяснят детайли от имунния процес, обуславящи различията свързани с половата принадлежност.

Цел

Да се оценят промените в серумните концентрации на 25(ОН)D, TNFα, IFNγ, IL17, TGFβ1, IL4, IL10 пристъп и ремисия, връзката им със степента на неврологичен дефицит и половата принадлежност.

Дизайн

Проучването е проспективно, случай-контрола. Одобрено е от етичната комисия към МУ-Пловдив с протокол №3/05.07.2012 г./ . Болните са селектирани амбулаторно в Центъра за диагностика и лечение на МС към УМБАЛ „Св. Георги“ гр. Пловдив през астрономическите зимни периоди октомври 2012—май 2013, октомври 2013—май 2014. Дизайнът включва: еднократно изследване на серумните нива на 25(ОН)D, TNFα, IFNγ, IL17, TGFβ1, IL4, IL10 при контролна група от здрави лица през описаните периоди и двукратно при пациентите- през периодите на пристъп и ремисия (>2 месеца от пореден пристъп). Болните с пристъп се хоспитализират в Клиниката по Нервни болести към УМБАЛ „Св. Георги“ гр. Пловдив. Провежда се лечение с Methylprednisolone (Sopharma) 500 мг и.в сутрин, курсова доза 2500 мг.

Контингент

Анализирани са данни при 86 лица. От тях 40 са контроли (20 жени и 20 мъже) и 46 пациенти (33 жени и 13 мъже) стационарно проследени по времето на пристъп и амбулаторно през ремисията.

Пациенти

Включващи критерии: лица от бялата раса с местообитаване между 41°5 с.ш и 25°17 и.д; МС пациенти с пореден пристъп; 18-50 год. възраст; степен на неврологичен дефицит по EDSS 1,5-5.0.

Исключващи критерии: първично и вторично прогресивен ход; лечение с медикаменти модифициращи болестния ход през предходната година от датата на регистрация; лечение с кортикостероиди 3 месеца преди първото изследване; лечение с витамин Д и медикаменти, повлияващи метаболизма на витамин Д (орални контрацептиви, хормонално-заместително лечение, антиепилептични средства, лаксативни препарати, тиазидни диуретици); придружаващи автоимунни заболяване, остри и хронични инфекции, чернодробни, бъбречни, неопластични болести, хиперпаратиреоидизъм, хиперкалциемия, диабет.

Контролна група

Включващи критерии: клинично здрави лица, съпоставими по пол и възраст, които не прилагат орални контрацептиви, хормонално-заместително лечение, лаксативни препарати, поливитамини.

Методи

Клинични: критерии на McDonald (2010) за диагностициране на МС; Expanded Disability Status Scale (EDSS) за определяне степента на неврологичен дефицит. Пристъпът се дефинира като поява на нови неврологични признаци или влошаване на стари с продължителност ≥ 24 часа, утежняване на EDSS ≥ 0.5 ст. при липса на фебрилитет и след период от 30 дневно подобрение или стабилно състояние след пореден пристъп. Серумните концентрации на цк-те TNF α , IFN γ , IL17, TGF β 1, IL4, IL10 в pg/ml и на 25(OH)D nmol/ml се определят чрез имуносорбентен анализ с оригинални ELISA- kits, eBioscience-Austria и оригинални ELISA-kits, Immunodiagnostik AG-Germany. Всяка проба е изследвана с двойни анализи. Отчитани са серийно чрез ELISA- reader/Sirio-microplatereader, SEAC-Italy/ при $\lambda=450$ nm и референтна $\lambda=620$ nm.

Статистически методи

Данни са обработени чрез статистически софтуерен пакет SPSS 19.0. Използвани са: вариационен, непараметричен, корелационен и регресионен анализи, t-test на Student, критерии на Mann-Whitney, тест на Колмогоров-Смирнов.

Резултати

От проучените 46 пациенти 33 са жени на средна възраст 37.21 г. +/- 2.18, 13 са мъже на средна възраст 36.48 +/- 3.52. Контролната група включва 20 жени на средна възраст 32.65 +/- 1.97, 20 мъже на средна възраст 30.70 +/- 1.78. Двете групи са съпоставими по възраст (Sig=0.089 жени, Sig=0.161 мъже). Всички болни са регистрирани до края на първия месец от пореден пристъп, най-висок е относителния дял на регистрираните до края на 3-та седмица (76 .8), (n=35). Промените в степента на неврологичен дефицит през фазите на пристъп и ремисия при двата пола са представени на Таблица 1 и Таблица 2.

Таблица 1. Промени в тежестта на неврологичен дефицит /EDSS/ през периодите на пристъп и ремисия при мъжете.

Показатели	Брой	Mean $\pm$ SEM	SD	Z	P
EDSS пристъп	13	2.58 $\pm$ 0.26	0.95	3.17	0.002
EDSS ремисия	13	1.92 $\pm$ 0.30	1.08		

Таблица 2. Промени в тежестта на неврологичен дефицит /EDSS/ през периодите на пристъп и ремисия при жените.

Показатели	Брой	Mean $\pm$ SEM	SD	Z	P
EDSS пристъп	33	2.27 $\pm$ 0,11	0.65	5.07	0.0001
EDSS ремисия	33	1.53 $\pm$ 0,09	0.51		

При двете групи се установява статистически значимо понижение на дефицита през ремисията спрямо пристъпа ($p<0.01$ мъже; $p<0,001$ жени). От съпоставката между средните стойности на показателя през двата периода между двата пола не се откриват достоверни

разлики. Промени в средните концентрации на 25(OH)D при мъжете и жените през двата периода в сравнение със здравите са представени на Таблица 3 и Таблица 4.

Таблица 3. Серумни нива на 25 (OH) D в nmol/L при мъжете.

Показател	Група	Брой	Mean $\pm$ SEM (nmol/L)	z	P
Серумни нива на 25 (OH) D в пристъп	Контрола	20	24.72 $\pm$ 4.22	-	-
	Пациенти	13	24.38 $\pm$ 6.9	0.553	> 0.05
Серумни нива на 25 (OH) D в ремисия	Контрола	20	24.72 $\pm$ 4.22	-	-
	Пациенти	13	26.47 $\pm$ 6.45	0.184	> 0.05

Таблица 4. Серумни нива на 25 (OH) D в nmol/L при жените.

Показател	Група	Брой	25 (OH) D Mean $\pm$ SEM (nmol/L)	z	P
Серумни нива на 25 (OH) D в пристъп	Контрола	20	50.07 $\pm$ 9.60	-	-
	Пациенти	33	16.18 $\pm$ 1.95	2.882	< 0.05
Серумни нива на 25 (OH) D в ремисия	Контрола	20	50.07 $\pm$ 9.60	-	-
	Пациенти	33	26.47 $\pm$ 6.45	1.964	= 0.05

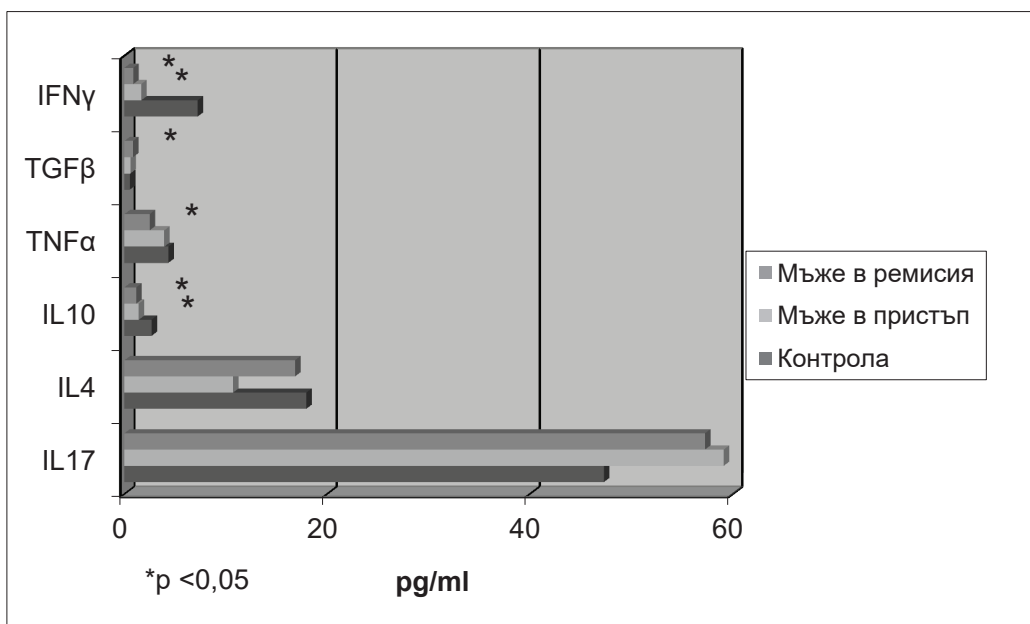
При мъжете през двете фази не се откриват статистически значими разлики в нивата на 25(OH)D в сравнение със здравите. При жените и през двата периода 25(OH)D нивата са достоверно ниски спрямо тези на контролата ($z=-2.882$, Asymp Sig=0.004 пристъп; $p<0.05$ ремисия). Промените в средните нива на 25(OH)D при двата пола през периодите на пристъп и ремисия са представени на таблица 5.

Таблица 5. Средни серумни концентрации на 25(OH)D в nmol/L при мъжете и жените в пристъп и ремисия.

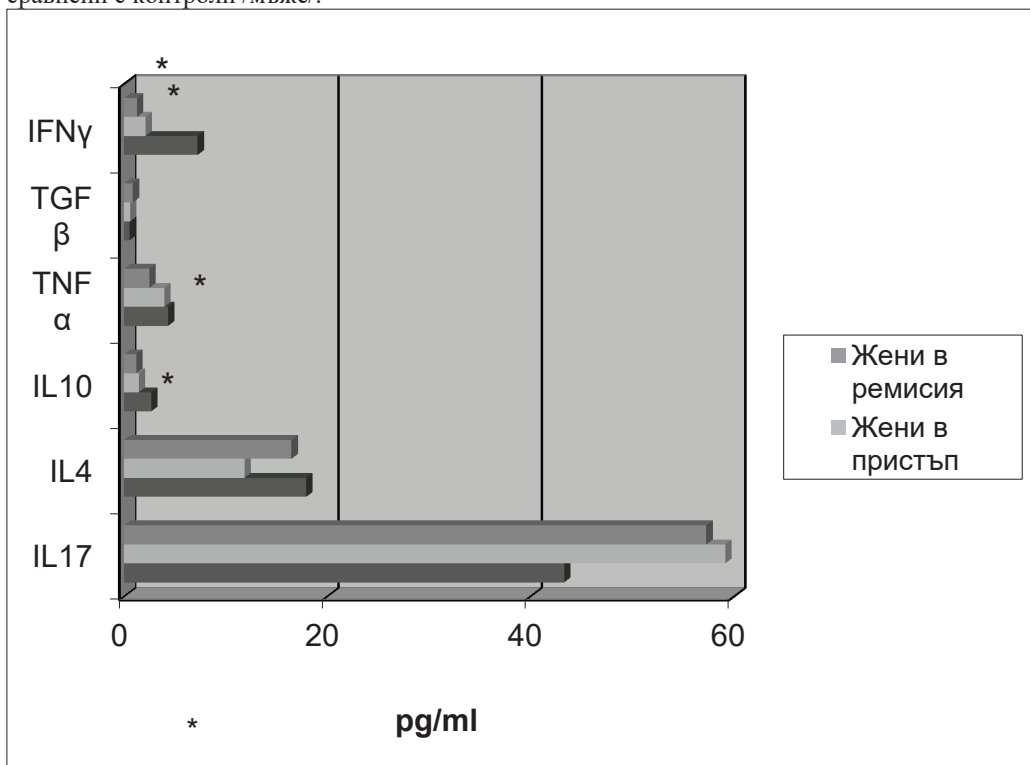
Показатели	25 (OH) D в пристъп Mean $\pm$ SEM	25 (OH) D в ремисия Mean $\pm$ SEM	t	P
жени	16.18 $\pm$ 1.95	27.28 $\pm$ 4.52	2.41	< 0.05
мъже	24.37 $\pm$ 6.9	26.47 $\pm$ 6.45	0.457	>0.05

Само при жените 25(OH)D нивата през ремисията са достоверно повишени спрямо тези в пристъп ($p<0.05$). Само при жените се регистрира обратна, статистически значима, средна по сила връзка между средните концентрации на 25(OH)D и дефицита по времето на пристъп (Sig=0.013, Pearson Correlation=-0.428).

Резултатите от имунологичните изследвания при двата пола през двата периода в сравнение с контролите са представени на Фигура 1 и Фигура 2.



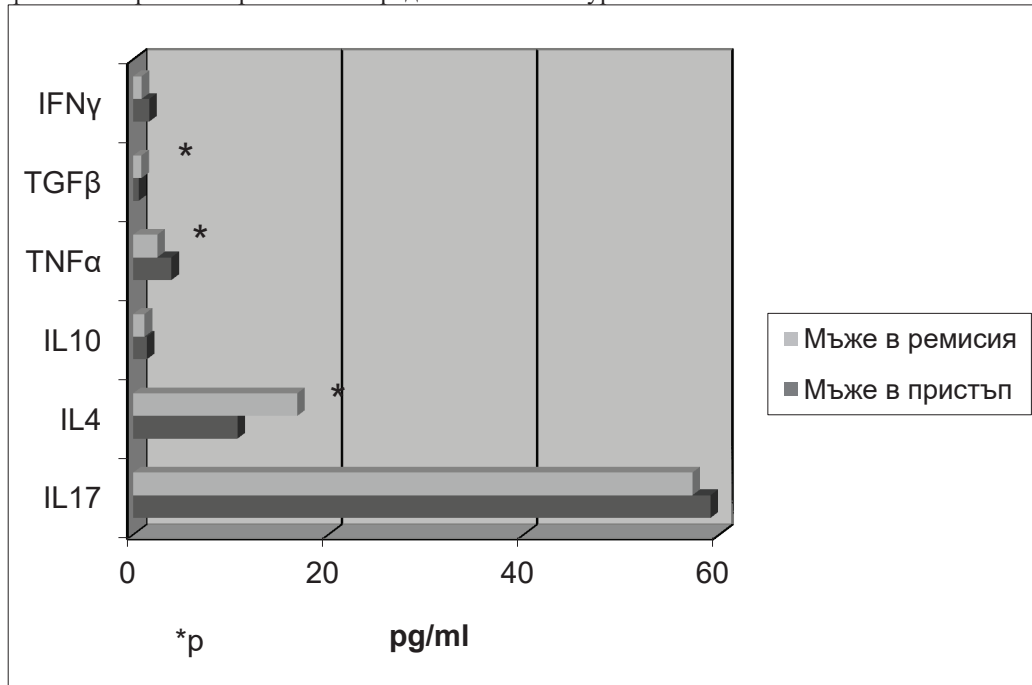
Фигура 1. Средни серумни концентрации на цитокините при мъжете в пристъп и ремисия, сравнени с контроли /мъже/.



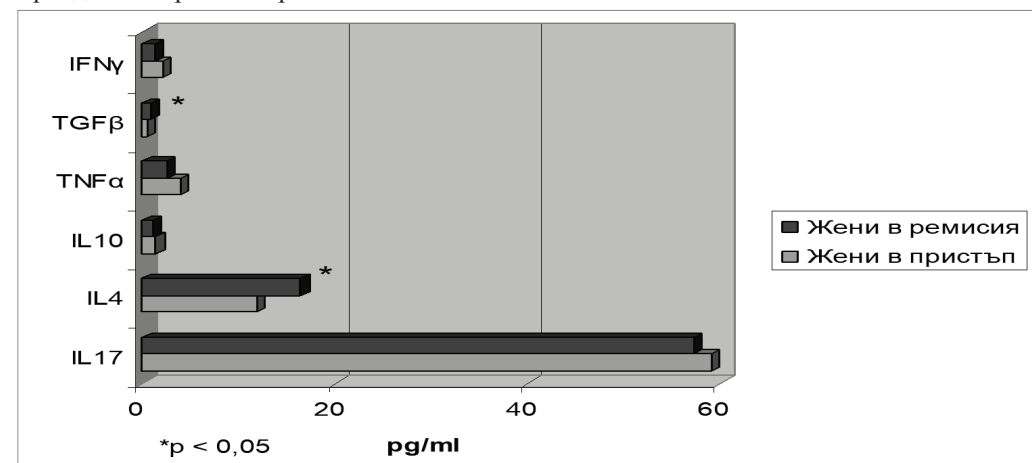
Фигура 2. Средни серумни концентрации на цитокините при жените в пристъп и ремисия, сравнени с контроли /жени/.

При мъжете се установяват сигнификантно ниски концентрации на IL10 и IFN γ и през двата периода в сравнени със здравите ($p < 0.05$). През ремисията се регистрират достоверно ниски нива на TNF α и повишени нива на TGF β 1 спрямо контролите ($p < 0.05$).

При жените се регистрира статистически значимо понижение на IFN γ през двете фази ($p < 0.05$) и сигнификантно ниски концентрации на TNF α , IL10 през пристъпа в сравнение със здравите ($p = 0.025$, $p = 0.045$). Промените на цитокините при мъжете и жените през фазите на пристъп и ремисия са представени на Фигури 3 и 4



Фигура 3. Промени в средните серумни концентрации на цитокините при мъжете през периодите на пристъп и ремисия.



Фигура 4. Промени в средните серумни концентрации на цитокините при жените през периодите на пристъп и ремисия.

При мъжете през ремисията се открива статистически значимо повишение на TGFβ1, IL4 и достоверно понижение на TNFα спрямо нивата в пристъп ($p < 0.05$).

При жените през ремисията се регистрира статистически значими понижение на IL17 и повишение на TGFβ1, IL4 ($p < 0.05$). При съпоставка на изследваните цитокини между двата пола през двата периода не се откриват съществени различия.

Обсъждане

Последното епидемиологично прочуване в България (1999г.) установява болестност от МС в съотношение жени/мъже 1,9:1 (Топалов, 1999)

При проученият контингент показателят е 2.5:1. Различието е във връзка с подбора на пациентите с пристъп, отговарящи на описаните включващи/изключващи критерии. Неравномерното разпределение в зависимост от пола е без задоволително научно обяснение. Изследване за ролята на полови хормони при жените относно риска от възникване на МС установява: ниските нива на прогестерон са второстепенен фактор, определящ 36% от болестния риск (Тренова, 2011).

Мултицентрово проучване в Бългаия за статуса на витамин Д регистрира: полът е водещ фактор за синтеза на витамин Д; тежък дефицит е налице два пъти по-често при жените в сравнение с мъжете (Борисова, 2012;). Настоящото изследване открива при жените и през двата периода достоверно ниски нива на 25(OH)D в сравнение с контролите. Не се установяват сигнификантни разлики при съпоставка между концентрациите на 25(OH)D при двата пола през двата периода. Регистрират се полови различия: само при жените е налице обратна връзка между дефицита и 25(OH)D нивата в пристъп; само при жените през ремисията 25(OH)D нивата са достоверно повишени. J. Kragt и съавт представят сходни резултати (Smolders et al, 2019). Допускаме, че тези разлики са модулирани от естрогените. Тезата е подкрепена от експериментални и клинични данни. При експериментален алергичен енцефаломиелит 25(OH)D значимо инхибира експерименталния модел при женските животни, от лечение с IL4 и IL10 се повлияват женските животни (Kragt et al, 2009; Eikelenboom et al, 2009)

J. Correale и съавт установяват, че 25(OH)D повишава 17β естрадиол, предизвикващ усилена експресия на VDR в централната нервна система. През овулацията и бременността естрогените активират секрецията на 1,25(OH)2D и променят провъзпалителния цитокинен профил в антивъзпалителен (Correale et al, 2010; Barnes et al 2007; Correale et al. 2010; Zhang et al, 2016; Duquette, 2001). През двата периода при болните от двата пола е налице имунен дисбаланс, обусловен от недостатъчно известни фактори вкл от външната среда. През ремисията и при двата пола сигнификантно се повишават антивъзпалителните цитокини TGFβ1, IL4-факти потвърдени и от други автори (Bertolotto et al, 1999; Franciotta et al 2000; Kallaur et al 2013). Представените резултати обосновават направените изводи.

Изводи

1. При жените 25(OH)D проявява по-силно изразена имуномодулираща активност върху тежестта на дефицит- основание да се мониторира серумните концентрации с цел лечение и профилактика на хиповитаминоза Д.

2. При двата пола серумните концентрации на TGFβ1 и IL4 са критерии за оценка на имунната възпалителна активност.

Библиография:

1. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels and Risk of Multiple Sclerosis. JAMA 2006; 296(23): 2832-2838
2. Andreia Bettencourt, Daniela Boleixa, Henrique Reguengo, Raquel Samões, Ernestina Santos, José Carlos Oliveira, Berta Silva, Paulo Pinho Costa, Ana Martins da Silva. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in multiple sclerosis patients from the north of Portugal. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018 Jun;180:137-141.

3. Yongbo Zhang, Guoyi Liu, Xinwen Han, Huihua Dong, Jia Geng. The association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with multiple sclerosis severity and progression in a case-control study from China. *J Neuroimmunol.* 2016 Aug 15;297:127-31.
4. Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1220-1224.
5. Akram M. Al-Mahdawi, Gheyath Al Gawwam, Raad A. Al Ethawi. Association of Vitamin D Metabolite Levels with Relapse Rate and Disability in Multiple Sclerosis. *Iraqi Academic Scientific Journal.* 2014, Volume 13, Issue 3, Pages 298-305
6. Soilu-Hänninen M1, Aivo J, Lindström BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Färkkilä M, Tienari P, Atula S, Sarasoja T, Herrala L, Keskinarkaus I, Kruger J, Kallio T, Rocca MA, Filippi M. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 ;83(5):565-71.
7. Smolders, J., Torkildsen, Ø., Camu, W. et al. An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 33, 1187–1199 (2019).
8. Voskuhl R, Giesser BS. Gender and Reproductive Issues in Multiple Sclerosis. In: Giesser BS. *Primer on Multiple Sclerosis.* New York: Oxford University Press; 2011; 221-240.
9. Ilana Katz Sand. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis *Curr Opin Neurol.* 2015 Jun;28(3):193-205.
10. Achilles Ntranos, Fred Lublin. Diagnostic Criteria, Classification and Treatment Goals in Multiple Sclerosis: The Chronicles of Time and Space. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016 Oct;16(10):90.
11. Luetic G. MS in Latin Americ. *Int MS J* 2008; 15(1):6-11.
12. Yeh, WZ, Gresle, M, Jokubaitis, V, Stankovich, J, van der Walt, A, Butzkueven, H. Immunoregulatory effects and therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis. *Br J Pharmacol.* 2020; 177: 4113– 4133.
13. Wai-Ping Lee, Barbara Willekens, Patrick Cras, Herman Goossens, Eva Martínez-Cáceres, Zwi N. Berneman, Nathalie Cools, "Immunomodulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Dendritic Cells Promote Induction of T Cell Hyporesponsiveness to Myelin-Derived Antigens", *Journal of Immunology Research*, vol. 2016, Article ID 5392623, 16 pages, 2016.
14. Chang JH, Cha HR, Lee DS, Seo KY, Kweon MN. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibits the Differentiation and Migration of TH17 Cells to Protect against Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *PLoS ONE* 5(12): 2010.
15. Топалов НЛ. Клинико-епидемиологично проучване на множествената склероза в България (дисертация). София: Медицински университет, 1999.
16. Тренова АГ. Клинико-лабораторно проучване на хормонална и цитокинна секреция при жени с присъпно-ремитентна множествена склероза.(дисертация). Пловдив: Медицински университет, 2011.
17. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Тодоров Т, Свиначков Д, Касабова Л. Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D в българска популация. *Ендокринология* 2012, 3, 3, 122-134.
18. Kragt JJ, Amerongen BM, Killestein J, Dijkstra CD, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Lips P. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler* 2009;15:9-15.
19. Eikelenboom MJ1, Killestein J, Kragt JJ, Uitdehaag BM, Polman CH. Gender differences in multiple sclerosis: cytokines and vitamin D. *J Neurol Sci* 2009;15;286(1-2).
20. Jorge Correale, María C. Ysraelit, María I. Gaitán. Gender Differences in 1,25 Dihydroxyvitamin D3 Immunomodulatory Effects in Multiple Sclerosis Patients and Healthy Subjects. *The Journal of Immunology* October 15, 2010, 185 (8) 4948-4958

21. Barnes MS, Bonham MP, Robson PJ, Strain JJ, Lowe-Strong AS, Eaton-Evans J, Ginty F, Wallace JM. Assessment of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentration in male and female multiple sclerosis patients and control volunteers. *Mult Scler* 2007;13:670-672.
22. Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Gender differences in 1,25 dihydroxyvitamin D3 immunomodulatory effects in multiple sclerosis patients and healthy subjects. *J Immunol* 2010 ;185(8):4948-58.
23. Duquette P. Hormonal factors in multiple sclerosis. *Int MS J* 2001; 9(1):17-25.
24. Bertolotto A, Capobianco M, Malucchi S, Manzardo E, Audano L, Bergui M, Bradac GB, Mutani R. Transforming growth factor β 1 (TGF β 1) mRNA level correlates with magnetic resonance imaging disease activity in Multiple Sclerosis patients. *Neurosci lett* 1999; 263:21-24.
25. Franciotta D, Zardini E, Bergamaschi R, Andreoni L, Cosi V. Interferon-gamma and interleukin-4 producing T-cells in multiple sclerosis peripheral blood. *Eur Cytokine Netw* 2000;11(4): 677-681.
26. Kallaur AP, Oliveira SR, Colado Simão AN, Delicato de Almeida ER, Kaminami Morimoto H, Lopes J, de Carvalho Jennings Pereira WL, Marques Andrade R, Muliterno Pelegrino L, Donizete Borelli S, Kaimen-Maciel DR, Reiche EM. Cytokine profile in relapsing remitting multiple sclerosis patients and the association between progression and activity of the disease. *Mol Med Rep* 2013;7(3):1010-20.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**ОЦЕНКА НА БОЛКОВИЯ СИНДРОМ В РАННИЯ
СЛЕДОПЕРАТИВЕН ПЕРИОД ПРИ ИНГВИНАЛНИ
ХЕРНИОПЛАСТИКИ С И БЕЗ НАТЕЖЕНИЕ**

**Димитър Хаджиев¹, Джевдет Чакъров¹, Евгений Мошеков²,
Елена Хаджиева¹, Бойко Атанасов¹, Кирил Атлиев³**

**Медицински Университет – Пловдив, УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД
Катедра по пропедевтика на хирургическите болести
Първа клиника по хирургия¹, Детска клиника по хирургия², СПХОЗ**

**ASSESSMENT OF THE PAIN SYNDROME IN THE EARLY
POSTOPERATIVE PERIOD AFTER INGUINAL HERNIOPLASTY
WITH TENSION AND WITHOUT TENSION**

**Dimitar Hadzhiev¹, Dzhevdet Chakarov¹, Evgeniy Moshekov²,
Elena Hadzhieva¹, Boyko Atanasov¹, Kiril Atliev³**

**Medical University-Plovdiv, University Hospital “St.George”
Department of Propedeutics of Surgical Diseases
First Clinic of Surgery¹, Pediatric Surgery Clinic², Emergency Department³**

Abstract. Introduction: Acute postoperative pain is a common problem after inguinal hernioplasty and clarifying its origin aims to improve the results of its treatment. **Aim:** The objective of the present study is to analyze the intensity and duration of the pain syndrome in the early postoperative period in tension and tension-free inguinal hernioplasty. **Materials and methods:** For a period of 5 years, 2015-2019 in the First Clinic of Surgery, 311 patients with inguinal hernias were operated on in a planned and non-emergency manner. The pain syndrome in the early postoperative period was assessed according to its duration, intensity and analgesics applied for treatment. Various types of early postoperative complications were reported, that had led to patients complaints of pain. **Results and discussion:** It was found that in the operated 225 patients (72.3%) with tension-free hernioplasty with synthetic meshes (IHP-SM) - (Lichtenstein, Trabucco, Rutkow-Robbins operations) the pain complaints were less pronounced, and the recovery was faster. In 86 operated patients (27.7%) with tension inguinal hernioplasty (IHP-OT) with own tissues - (Bassini, Halstead, Multistrata operations), the postoperative pain was longer, which negatively affected the quality of patients life. The analysis of the data from the clinical material revealed that the pain syndrome was determined by the type and complexity of inguinal hernias, but mainly depends on the type of applied inguinal hernioplasty (with or without tension).

Conclusions: In IHP-OT there was a more pronounced pain syndrome, that require increased consumption of analgesics and a longer duration of hospitalization. In these cases, due to the pronounced tension in the area of the sutures, a more intense and longer postoperative pain syndrome was observed, while in IHP-SM, in which there was no tension in the area of the sutures, the pain was tolerable and transient.

Keywords: acute postoperative pain, management, groin pain, inguinal hernia repair.

Въведение: Ингвиналните хернии са едни от най-разпространените хирургични заболявания, съставляващи до 80% от херниите на предната коремна стена, като годишно в света се оперират около 20 000 000 болни (1). Независимо от натрупания богат хирургичен опит и множеството от 600 оперативни методики за слабинни хернии, нерядко могат да възникнат постоперативни усложнения, които се съпътстват с прояви на различни по степен болкови оплаквания (2,3). Поради това изхода от хирургичните намеси при ингвиналните хернии продължават да са актуален проблем, с оглед непрестанното нарастване на броя на заболялите и наличието на неудовлетворителни резултати при тяхното лечение (4,5). В много случаи тези негативни оплаквания могат да се дължат на различни клинични изяви на болковия синдром, които да влошават качеството на живот при болните (6). Ранните постоперативни усложнения при различните видове хирургични намеси се среща средно при всеки 20-ти пациент със слабинни хернии. Усложнения в ранния следоперативен период основно се наблюдават при оперирани болни с по-сложни видове ингвинални хернии - рецидивни, гигантски, плъзгащи, комбинирани, инрепонибелни и др. (7). Честата разпространеност на заболяването и нерядката честота на незадоволителните резултати изискват извършване на клинична оценка и съпоставка при различните видове оперативни методики с оглед на правилен избор на по-ефективна ингвинална херниопластика. Подобряване на резултатите от хирургичното лечение на слабинните хернии се постига на базата на усъвършенстване на оперативната техника, спазване на европейските препоръки за добра клинична практика и индивидуалния подход при избора на ингвинална херниопластика. Независимо от големите успехи на херниологията, въпросът за „идеалната операция“ при слабинните хернии остава открит, като избора на хирургичен метод остава все още актуален.

Цел: Цел на настоящото проучване е да се анализира интензитета, продължителността и лечението на болковия синдром в ранния постоперативен период при различните видове ингвинални херниопластики с и без натежение.

Материали и методи: С оглед определяне на оптималния подход при лечението на пациенти с ингвинални хернии са проучени ранните постоперативни болкови оплаквания посредством сравнителен анализ при различните видове отворени ингвинални херниопластики. В ранния постоперативен период са отчетени болковите оплаквания при 311 пациенти, които са оперирани в планов и неспешен порядък. Оперираните са разпределени на 225 пациенти (72,3%) оперирани чрез tension free ингвинални херниопластики, с помощта на синтетични мрежи (ИХП-СМ) по оперативните методики на Lichtenstein, Trabucco и Rutkow-Robbins. Общо 86 пациенти (27,7%) са оперирани чрез ингвинални херниопластики със собствени тъкани (ИХП-СТ) с натежение, чрез традиционните класически методи на Halstead, Bassini и многослойна пластика. Половата структура на оперираните пациенти в двете групи е сходна, като по-голяма част от тях са преимуществено мъже: в ИХП-СМ са – 210 (93,3%) и в ИХП-СТ – 66 (76,7%). Средната възраст на оперираните пациенти при ИХП-СМ е $61,97 \pm 15,00$ год., а при ИХП-СТ е $60,19 \pm 21,09$ год. Изследвани са характера и честотата на болковия синдром (интензитет, продължителност, лечение) при различните видове хирургични методи, като между тях е извършено клинично сравняване за обективна оценка на техните болкови оплаквания. Според вида анестезия спиналният блок е приложен при 233 болни (74,9%), а обща упойка при 78 болни (25,1%). Ранните резултати са оценявани според наличните субективни оплаквания, проведената аналгетична терапия и броя пролежани леглодни.

Постоперативно всички пациенти са получавали едни и същи ненаркотични и наркотични аналгетици. В случаите с клинични данни за възпалителен процес при лабораторните изследвания се установява левкоцитоза и повишаване нивото на С-реактивния протеин.

Резултати и обсъждане: Резултатите от лечението на оперираните пациенти със слабинни хернии са отчетени въз основа на извършените наблюдения в следоперативния период. Извършен е клиничен мониторинг на болковите оплаквания при общи и специфични хирургични усложнения след отворени ингвинални херниопластики, като са оценени тяхната честота, интензитет, вид и протичане. При всички раневи усложнения са диагностицирани различни по вид и проява клинични симптоми като болка, тежест и дискомфорт в оперативната рана. Компликациите обикновено настъпват в първите 1–3 дни в хирургичния стационар, като най-често са свързани с оперативната рана. Те водят до различно по продължителност консервативно лечение, ограничаване на физическите натоварвания и загуба на трудоспособност. В ранния постоперативен период са изследвани вида спонтанна болка в оперативната рана, наличие на болезненост при двигателна функционална активност (ставане, ходене, самообслужване), интензивността на болката, нейната продължителност, приложеното аналгетично лечение и продължителността на болничния престой. Болковият синдром в ранния следоперативен период е преценяван според интензитета и продължителността на наличната болка, приложените аналгетични средства, като критерии за неговото отсъствие е пълната липса на спонтанна болезненост и не прилагане на обезболяваща терапия. При пациентите болковите оплаквания се изявяват с наличието на спонтанна или при движение болка, с чувство за тежест и дискомфорт в оперативната рана (8). При двете групи оперирани болни са проучени клиничните изяви на ранния постоперативен болкови синдром и неговото медикаментозно лечение.

Ранните постоперативни болкови оплаквания се обославят от следните основни компликации: раневи усложнения – сером, инфилтрат, хематом, нагнояване и компресивно-исхемични усложнения – оток на скротума с орхостаз.

Установени са следните ранни постоперативни усложнения при оперираните пациенти с ингвинални херниопластики водещи до прояви на болкови синдром (таблица №1):

Таблица № 1. Видове ранни постоперативни усложнения водещи до болеви синдром при оперираните пациенти според типа ингвинални херниопластики

Вид ИХП		ИХП-синтетични мрежи	ИХП-собствени тъкани	Общо	Likelihood Ratio	p
Видове усложнения	Бр.	211	63	274	23,080	0,000
	%	77,0%	23,0%	100,0%		
Сером	Бр.	2	4	6		
	%	33,3%	66,7%	100,0%		
Инфилтрат	Бр.	4	4	8		
	%	50,0%	50,0%	100,0%		
Орхостаз	Бр.	2	5	7		
	%	28,6%	71,4%	100,0%		
Хематом	Бр.	4	6	10		
	%	40,0%	60,0%	100,0%		
Супурация	Бр.	2	4	6		
	%	33,3%	66,7%	100,0%		
Общо	Бр.	225	86	311		
	%	72,3%	27,7%	100,0%		

Общият брой ранни следоперативни усложнения при пациенти с tension free ИХП-СМ е 14 (6,2%), а при пациенти от ИХП-СТ е 23 (26,7%). Данните показват, че при ИХП-СМ без натежение има статистически значимо намаление на ранните постоперативни усложнения спрямо ИХП-СТ с натежение ($p < 0,05$).

Безспорно основно значение за интензитета на ранната постоперативна болка има видът на приложената анестезия (9). Отчетено е, че спиналната анестезия блокира и намалява острата болка в първите 5-6 часа, еднакво за оперираните пациенти при двете групи ингвинални херниопластики (10). Болковият синдром постоперативно при пациентите е изследван количествено (сила и продължителност) и качествено (динамична проява на интензитета). Интензивността на болковия синдром е отчитана като слаба, умерена и силна, а характера на болката е оценяван като постоянен (налична по време на покой) и променлив (налична при движение и физическа активност), като за целта са обследвани тези характеристики през първите три следоперативни дни (11).

При оперираните с ИХП-СМ силна болка е установена при 51 пациенти (22,7%), умерена болка е намерена при 101 пациенти (44,9%) и слаба болка е диагностицирана при 73 пациенти (32,4%). При оперираните с ИХП-СТ силна болка е установена при 22 (25,6%), умерена болка е намерена при 41 (47,7%) и слаба болка е диагностицирана при 23 (26,7%).

Според характера на болката при оперираните болни с ИХП-СМ тя е била постоянна при 78 (34,7%), периодична при 147 пациенти (65,3%), а при пациентите с ИХП-СТ постоянна болка е установена при 39 пациенти (45,3%) и периодична при 47 пациенти (54,6%).

Така при оперираните пациенти в ранния следоперативен период с ИХП-СМ болковият синдром е по-слабо изразен (22,7% спрямо 25,6% и 44,9% спрямо 47,7%), а така също болката при тях е по-често непостоянна (34,7% спрямо 45,3%), което е способствало за тяхната по-ранна физическа активация. Независимо от наличието на субективен момент, най-вероятно това се дължи на по-малко травмиращите tension free пластики със синтетични мрежи. Ранната постоперативна болка зависи от големината на хернията, нейната сложност, изминалия срок на хернионосителство (дълготрайност на заболяването) и основно от приложения способ за ИХП. Спрямо демографските показатели като пол и възраст се установи, че ранната постоперативна болезненост нараства с увеличение на възрастта на пациентите и обратно, колкото възрастта е по-ниска, толкова тя е по-слабо проявена. Съобразно пола се установи, че при жените ранната постоперативна болка традиционно е с по-малка продължителност и интензитет, като това се дължи на по-честите леки клинично проявени случаи (12).

European Hernia Society guidelines относно следоперативното намаление на болката препоръчва инфилтрация на оперативната рана с локален анестетик, като това осигурява допълнителен контрол на болката и ограничава употребата на аналгетици (13,14,15). При справка с медицинските база данни се установи относително нисък риск от ранни постоперативни усложнения и болкови синдром при ИХП, като проучването установи:

- Постоперативните резултати публикувани от специализирани херниални центрове са много по-добри от резултатите в общохирургични стационари.
- Отворените и лапароскопските ИХП имат специфични усложнения свързани с техниката.
- Изглежда рискът от сериозни усложнения е по-нисък при открити ИХП в сравнение с ендоскопските техники (13).

Освен ранното диагностициране на следоперативната болка от основна важност е нейното своевременно терапевтично повлияване с аналгетични средства. За оценка на приложените обезболяващи въз основа данните от ИЗ е извършена клинична оценка на

вида, броя и продължителността от приложението на аналгетични средства в ранния постоперативен период при двете групи ингвинални херниопластики. Винаги съществува пряка зависимост между изразеността на следоперативната болка и количеството използвани обезболяващи, като колкото по-интензивен и продължителен е болковия синдром, толкова повече и по-разнообразни аналгетици се прилагат (16,17). В следоперативния период е проследяван интензитетът и времетраенето на болковия синдром с отчитане на вид и количество приложени аналгетици (18,19).

Парентерално през първия постоперативен ден еднократно са приложени обикновени обезболяващи (аналгин, дексофен) при всичките болни от двете групи ингвинопластики (20). Двукратно през първия следоперативен ден те са използвани при 79 пациента (91,9%) с ИХП-СТ с натежение и при 193 пациента (85,8%) с tension free ИХП-СМ.

При пациенти с ИХП-СТ през втория постоперативен ден са приложени ненаркотични аналгетици еднократно при 74 пациента (86,1%) и двукратно при 45 пациента (52,3%), като те са използвани и на третия ден еднократно при 8 пациента (9,3%). Поради по-силни и продължителни болки в оперативната област при болни от тази група са приложени наркотични аналгетици (tramadol, lydol) през първия ден при 26 (30,2%), а през втория ден при 14 (16,3%).

При болните с ИХП-СМ с tension free ненаркотични средства през втория постоперативен ден еднократно са приложени при 176 пациенти (78,2%), двукратно при 82 пациенти (36,4%), като от третия ден те не са използвани. Наркотични аналгетици при болни от тази група са използвани само през първия ден при 57 пациента (25,3%). Всички болни от двете групи херниопластики с по-продължителен болкови синдром са имали първоначални затруднения в двигателната активност и при възстановяване на физическата дейност. Така от приложението на ненаркотичните аналгетични средства се установява, че същите са по-малко приложени при пациенти с ИХП-СМ, като подобна е ситуацията и с приложението на наркотичните аналгетици, които по брой и продължителност са повече при ИХП-СТ. В деня на изписване от хирургичния стационар на 3-4 ден при пациентите с ИХП-СМ не е установена никаква болка при 209 пациенти (92,9%) от случаите, докато при пациентите с ИХП-СТ липсата на болка е налице само при 73 болни (84,9%). Наличието на болкови оплаквания предразполага към по-продължителен болничен престой (21,22). Така средната продължителност на болничното лечение при оперираните болни с ИХП-СТ с натежение е по-голям - $5,18 \pm 3,27$ леглодни, докато болничният престой при пациентите с ИХП-СМ е $4,43 \pm 1,81$ дни.

Заклучение: След ИХП-СТ пациентите имат повече негативни оплаквания, с по-силна болезненост и дискомфорт в ранния постоперативен период, поради натежението от пришитите собствени тъкани, водещо до исхемия и смущения в трофиката. При тези болни има по-изразен болкови синдром, изискващ по-продължително време аналгетични средства и по-дълъг период на хоспитализация (23). Установи се, че основния недостатък на ИХП-СТ е възникването на натежение, водещо до смущаване на кръвоснабдяването и влошаване на регенеративните процеси, поради извършеното няколкостойно пришиване на мускули и апоневроза към слабинната връзка. Това води до по-изразен болкови синдром в постоперативния период и по-дълъг срок на възстановяване, което се дължи на по-голямата оперативна травматичност (24). При анализа на оперираните пациенти със слабинни хернии с използването на tension free ИХП-СМ се установи, че те имат по-малко количество ранни постоперативни усложнения, по-малко са травматични, което води до по-слаби болкови оплаквания и дискомфорт. По-слабата болка при тях се дължи на биомеханично обуслованата методика на пластика, при която напълно се избягва напрежението между тъканите. Оперираните пациенти с ИХП-СМ имат редица преимущества, като простота в изпълнението, липса на противопоказания за приложение, по-добро качество на живот в постоперативния период и по-бързо възстановяване.

Книгопис:

1. David K Nguyen, Parviz K Amid, David C Chen. Groin Pain After Inguinal Hernia Repair. *Adv Surg*. 2016 Sep;50(1):203-20.
2. Theodoraki K, Papacharalampous P, Tsaroucha A, Vezakis A, Argyra E. The effect of transversus abdominis plane block on acute and chronic pain after inguinal hernia repair. A randomized controlled trial. *Int J Surg*. 2019 Mar;63:63-70.
3. Tolver MA, Rosenberg J, Bisgaard T. Early pain after laparoscopic inguinal hernia repair. A qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(5):549-57.
4. O'Rourke MG, O'Rourke TR. Inguinal hernia: aetiology, diagnosis, post-repair pain and compensation *ANZ J Surg*. 2012 Apr;82(4):201-6. Review.
5. Salma U, Ahmed I, Ishtiaq S. A comparison of post operative pain and hospital stay between Lichtenstein's repair and Laparoscopic Transabdominal Preperitoneal repair of inguinal hernia: A randomized controlled trial. *Pak J Med Sci*. 2015;31(5):1062-6.
6. Abrazhda D, Hübner M, Foletti A, Demartines N, Vuilleumier H. Pain after inguinal hernia repair: what to do? *Rev Med Suisse*. 2010 Jun 23;6(254):1288-91.
7. Massaron S, Bona S, Fumagalli U, Battafarano F, Elmore U, Rosati R. Analysis of post-surgical pain after inguinal hernia repair: a prospective study of 1,440 operations. *Hernia*. 2007 Dec;11(6):517-25.
8. D.Benhamou. Evaluation of postoperative pain. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1998;17(6):555-72.
9. Callesen T. Inguinal hernia repair: anaesthesia, pain and convalescence. *Dan Med Bull*. 2003 Aug;50(3):203-18. Review.
10. Elif Erdogan, Eder Ozenc. Factors associated with acute and chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2018 Apr; 25(1): 31–35.
11. Callesen T, Bech K, Nielsen R, et al. Pain after groin hernia repair. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 85: 1412–4.
12. Nehra D, Gemmell L, Pye K. Pain relief after inguinal hernia repair: a randomized double-blind study. *British Journal of Anaesthesia* 1995; 82: 1245–7.
13. Simons MP, Aufenacker T, Bay-Nielsen M, Bouillot JL, Campanelli G, Conze J et al. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia* 2009; 13: 343–403.
14. Ausems ME, Hulsewe KW, Hooymans PM, Hoofwijk AG. Postoperative analgesia requirements at home after inguinal hernia repair: effects of wound infiltration on postoperative pain. *Anaesthesia* 2007; 62: 325–331.
15. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:588–593.
16. Cheung CW, Ching Wong SS, Qiu Q, Wang X. Oral Oxycodone for Acute Postoperative Pain. *Pain Physician*. 2017;20(2S),33-52. A Review of Clinical Trials.
17. Hancı V, Yurtlu BS, Domi R, Shibata Y, Eyigör C. Pain Res Manag. Acute Postoperative Pain Control. 2017;2017:7831014.
18. Mitra S, Carlyle D, Kodumudi G, Kodumudi V, Vadivelu N. New Advances in Acute Postoperative Pain Management. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Apr 4;22(5):35. Review.
19. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surg Clin North Am*. 2015 Apr;95(2):301-18. Epub 2015 Jan 24. Review.
20. Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 2010; 110: 1170–1179.
21. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011 Jun 25;377(9784):2215-25. Review.
22. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg*. 2020 Jan;107(2):e70-e80.

23. Aasvang EK, Gmaehle E, Hansen JB, Gmaehle B, Forman JL et al. Predictive risk factors for persistent postherniotomy pain. *Anesthesiology* 2010; 112: 957–969
24. Joshi GP. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol Clin North Am* 2005; 23: 185–202.

МЕЖДУПРЕДСЪРДЕН ДЕФЕКТ-ОПИСАНИЕ НА ДВА КЛИНИЧНИ СЛУЧАЯ ОТ ЕДНО СЕМЕЙСТВО

Иван Катерински, Георги Георгиев

Медицински факултет, Медицински университет Пловдив

ATRIAL SEPTAL DEFECT- CASE REPORT OF TWO PATIENTS FROM ONE FAMILY

Ivan Katerinski, Georgi Georgiev

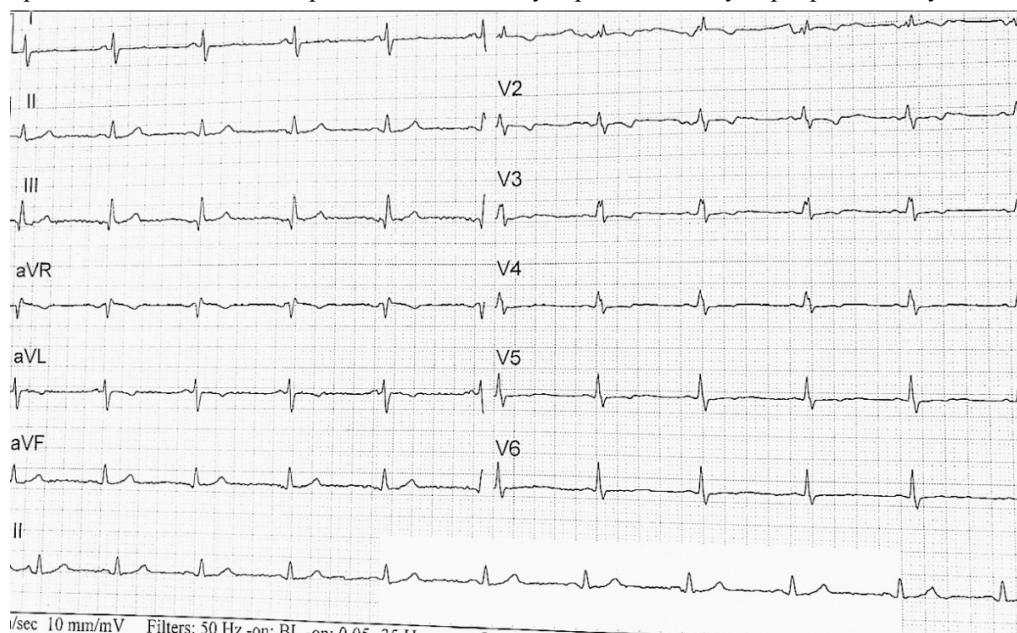
Medical faculty, Medical university Plovdiv

Abstract

Atrial septal defects compose 30-40% of the congenital heart diseases. We present two cases of defects type ostium secundum and upper sinus venosus in two members of one family, which were diagnosed and treated at different ages. These cases demonstrate the importance of the genetic correlation in these pathologies and the need of future investigations for the discovery of specific genes, associated with their formation

Key words: Atrial septal defect, congenital diseases, hereditary, early diagnosis

Първият случай се касае за жена на 73 годишна възраст, на която е поставена диагнозата междупредсърден дефект тип остиум секундум през 2009г. Още в ранна детска възраст е установен „шум на сърцето“, който не е бил диагностициран. Пациентката започва да проявява симптоматика, изразяваща се с лесна уморяемост и задух при физически усилия.

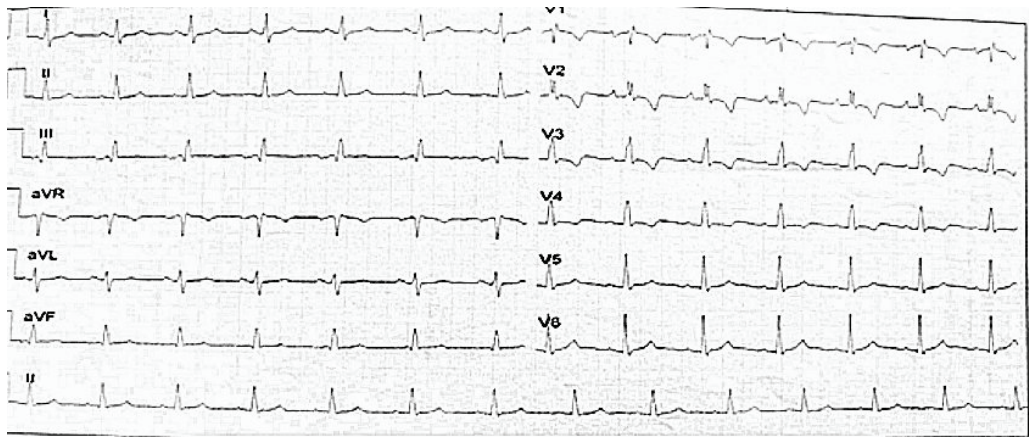


(Фиг.1)ЕКГ показва синусов ритъм с наличие на непълен десен бедрен блок.

Ехокардиография-Дилатирани и хипертрофични десни сърдечни кухини с междупредсърден дефект в зоната на форамен овале с размери 23/30мм.ФИ-54%.Налягане в а.pulmonalis-44mmHg.Взето е решение за затваряне на междупресърдния дефект чрез патч от перикарда.

Шест години след извършената интервенция пациентката развива предсърдно мъждене,което се поддържа чрез терапия с амиодарон.Към 2019 година пациентката е със застойна сърдечна недостатъчност III функционален клас по Nyha.

Вторият клиничен случай е на пациент на 22 годишна възраст,при когото е установен сърдечен шум още от раждането и е уточнен като голям голям междупредсърден дефект(тип горен синус венозус) на една годишна възраст.



(Фиг.2)ЕКГ показва синусов ритъм с наличие на непълен десен бедрен блок.

От ехокардиографията се установяват аномално вливане на горна дясна белодробна вена в голям 18-20мм горен синус венозус дефект.Налягането в а.pulmonalis е 40 mmHg.Установена е трикуспидна регургитация.

Взето е решение за затваряне на дефекта,когато пациентът е на 4 години и два месеца.Дефектът е коригиран чрез поставянето на перикарден патч.

Междупредсърдните дефекти са често срещана сърдечна аномалия,чиито прогноза и еволюция зависят до голяма степен от размера на дефекта,системното и белодробното съпротивление.При достатъчно голям дефект се създават условия за развитието на ляво-десен шънт с обременяване на десните сърдечни кухини и натоварване на белодробното кръвообращение.Голяма част от дефектите се затварят самостоятелно до три месечна възраст особено тези с размери под три милиметра(Radzik,2010).

Ранната диагноза на тези дефекти е от голямо значение за предотвратяването на бъдещи усложнения и смъртността при пациентите(Nyboe,2018).Наличието на непълен десен бедрен блок с инверсия на Т-вълните са често срещана електрокардиографска находки (Bayar,2015), които могат да подпомогнат ранната диагноза при пациенти с този тип дефект. Назъбването на QRS-комплекса в долните отвеждания е друг важен показател за идентификацията на междупредсърден дефект в детската възраст(Shen,2018). Ехокардиографското изследване на пациентите позволява определянето на типа на дефекта, неговият размер и изборът на подходящ комплекс от лечебни мероприятия за неговото лечение. Пренаталният скрининг на рискови бременни с ехокардиография позволява

вътреутробното установяване на дефекта и определянето на риска от фамилна обремененост (Fesslova, 2011)

Съществуват различни публикации, демонстриращи наличието на фамилна обремененост и наследственост при пациенти с междупредсърден дефект (Caputo, 2005). Независимо от това, са необходими по-задълбочени проучвания за доказването на унаследяемост при тези сърдечни аномалии. Роля за развитието на предсърдните дефекти имат нарушения в транскрипционни фактори и саркомерните протеини, като тези нарушения се откриват при фамилни случаи (Posch, 2010). Въпреки посочените проучвания тази патология представлява полигенетично заболяване, за възникването на което са отговорни повече от едно отклонение в генетичния материал.

Затварянето на тези дефекти може да се извърши както транскатетърно при подходящи пациенти и хирургично чрез използването на перикарден патч. Първият метод е най-удачно да се използва в случаите на острум секундум дефекти с размери до 40 милиметра. Използването му при пациенти в напреднала възраст води до значително подобряване на хемодинамичните нарушения и клиничната симптоматика (Komar, 2014). Оперативната интервенция е метод на избор при дефекти горен синус венозус. Рискът на постоперативните аритмии е значително по-нисък, когато се използва метода на Warden (Sojak, 2008).

Междупредсърдните дефекти са често срещана вродена аномалия, която е възможно да се предава в потомството. Ранното ѝ диагностициране и лечение позволяват предотвратяването на бъдещи усложнения и понижаване на смъртността.

References

1. Predictive factors for spontaneous closure of atrial septal defects diagnosed in the first 3 months of life- David Radzik, André Davignon, Nicolaas van Doesburg, Anne Fournier, Thérèse Marchand, and Gilles Ducharme- J Am Coll Cardiol. 2010 May, 22 (3) 851–853
2. Long-term mortality in patients with atrial septal defect: a nationwide cohort-study- Camilla Nyboe, Zarmiga Karunanithi, Jens Erik Nielsen-Kudsk, and Vibeke E Hjortdal- Eur Heart J. 2018 Mar 21; 39(12): 993–998.
3. The importance of electrocardiographic findings in the diagnosis of atrial septal defect- Nermin Bayar, Şakir Arslan, Erkan Köklü, Göksel Cagirci, Serkan Cay, Zehra Erkal, Raif Umut Ayoglu, Selçuk Küçükseymen- Kardiologia Polska 2015; 73, 5: 331–336;
4. The Significance of Crochetage on the R wave of an Electrocardiogram for the Early Diagnosis of Pediatric Secundum Atrial Septal Defect- Lei Shen, Jian Liu, Jin-kang Li, Meng Xu, Lang Yuan, Guo-qin Zhang, Jian-yi Wang & Yu-juan Huang- Pediatric-Cardiology volume 39, pages 1031–1035 (2018)
5. Recurrence of Congenital Heart Disease in Cases with Familial Risk Screened Prenatally by Echocardiography- Vlasta Fesslova, Jelena Brankovic, Faustina Lalatta, Laura Villa, Valerio Meli, Luciane Piazza, and Cristian Ricci- J Pregnancy. 2011; 2011
6. Familial recurrence of congenital heart disease in patients with ostium secundum atrial septal defect- Salvatore Caputo, Giovanbattista Capozzi, Maria Giovanna Russo, Teresa Esposito, Lucia Martina, Dominga Cardaropoli, Concetta Ricci, Paola Argiento, Giuseppe Pacileo, Raffaele Calabrò- Eur Heart J. 2005 Oct; 26(20): 2179–84

7. Molecular genetics of congenital atrial septal defects-Maximilian G. Posch,Andreas Perrot, Felix Berger, and Cemil Özcelik-Clin Res Cardiol. 2010 Mar
8. The benefit of atrial septal defect closure in elderly patients-Monika Komar, Tadeusz Przewlocki, Maria Olszowska, Bartosz Sobien, and Piotr Podolec-Clin Interv Aging. 2014
9. Outcomes after surgical repair of sinus venosus atrial septal defect in children-V Sojak , M Sagat, E Balazova, J Siman-Bratisl Lek Listy. 2008;109(5):215-9.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

КАТЕТЪР-АСОЦИИРАНИ ИНФЕКЦИИ НА ПИКОЧО- ОТДЕЛИТЕЛНАТА СИСТЕМА

Младен Дойков

**Клиника по Урология, УМБАЛ „Каспела“ – Пловдив
Катедра по „Урология и Обща Медицина“, МУ-Пловдив**

CATHETER-ASSOCIATED URINARY TRACT INFECTION

Mladen Doykov

**Urology Clinic, University Hospital Kaspela – Plovdiv
Department of Urology and General Medicine,
Medical University – Plovdiv**

Abstract

Urinary catheters are placed for a number of reasons, including diagnostic and therapeutic reasons, as well as for convenience. The presence of a catheter increases the risk of bacteriuria, which can be clinically benign or progress to serious infection. There is an overall lack of consensus about the optimal approach to catheter-associated urinary tract infections (UTIs), apart from removing catheters when no longer necessary. In general, the most important aspects of prevention of catheter-associated urinary tract infections (UTI) are avoidance of unnecessary catheterization, use of sterile technique when placing the catheter, and removal of the catheter as soon as possible. There is no clear benefit to using either antibiotic-coated urinary catheters or prophylactic antibiotics to reduce the risk of catheter associated urinary tract infection.

Key words: Urinary tract, infection, catheter, prevention

Въведение

Уретралните катетри се поставят по редица причини – диагностични, терапевтични, включително и за удобство при пациенти с различни придружаващи заболявания. Наличието на катетър увеличава риска от бактериурия, която може да прогресира до сериозна инфекция. Като цяло липсва консенсус относно оптималния подход към този вид пикочни инфекции, освен възможно най-бързото премахване на катетъра, ако разбира се това е възможно.

Епидемиология

Честота – Бактериурия се среща приблизително от 3 до 10 процента при пациенти с постоянни катетри на пикочния мехур [1,2]. От тях 10 до 25 процента развиват симптоми на инфекция на пикочните пътища [3,4,5]. За съжаление това се превръща в допълнителна тежест за всички пациенти с поставен катетър. През 2012 година в САЩ, честотата на

свързаните с наличието на катетър инфекции на пикочните пътища е 1,4 до 1,7 на 1000 катетър дни в стационарни медицински или хирургични отделения при възрастни и деца [6].

Рискови фактори - Продължителността на катетеризацията е важен рисков фактор за свързаната с катетъра бактериурия и за развитието на последваща сериозна инфекция. Това е само една от основните цели на превенцията [7,8]. Други рискови фактори включват [9,10,11]:

- Женски пол
- Напреднала възраст
- Захарен диабет
- Бактериална колонизация на дренажната торба
- Грешки в грижата за катетъра (напр. грешки в стерилната техника, неподдържане на затворена дренажна система и др.)

Патогенеза

Инфекцията на пикочните пътища, свързана с катетеризация, може да бъде екстралуменна или интралуменна. Екстралуменната инфекция възниква чрез навлизане на бактерии в пикочния мехур по протежение на биофилма, който се образува около катетъра в уретрата [12,13,14,15]. Интралуменната инфекция възниква поради застой на урина в случай на недобър дренаж или поради замърсяване на торбата за събиране на урина с последваща възходяща инфекция. Екстралуменната инфекция се среща по-често от интралуменната (66% срещу 34%) [16].

Сравнително рядко може да се срещне синдрома на „лилавата торбичка“. [17]. Лилавият цвят на урината се дължи на метаболитни продукти на биохимични реакции, образувани от бактериални ензими в урината. Флората на стомашно-чревния тракт разгражда аминокиселината триптофан до индол, който впоследствие се абсорбира в порталната циркулация и се превръща в индоксил сулфат. След това индоксил сулфатът се екскретира в урината, където може да бъде разграден до индоксил, ако има подходяща алкална среда и бактериални ензими (индоксил сулфатаза и индоксил фосфатаза). Продуктите от разграждането, индиго и индирубин, изглеждат съответно сини и червени [18,19]. Бактериите, способни да произвеждат тези ензими, включват Клебсиела, Протеус и др.

Клинични характеристики

Симптомите на свързаните с наличието на катетър инфекции са разнообразни и не се отнасят непременно към пикочните пътища. Температурата е най-честият симптом [3,20]. Към локалните симптоми могат да се включват дискомфорт, най-често в надпубисната област, болезненост в костовертебралния ъгъл и запушване на катетъра. Въпреки това, много катетеризирани пациенти без данни за инфекция или дори без бактериурия могат да имат подобни симптоми. Като пример, в проучване, което включва 89 хоспитализирани пациенти, които са развили бактериурия след поставяне на уретрален катетър, 18% са имали температура ($> 38,5$ C), 6% са имали дизурия и 6% са имали спешна необходимост да уринират [3]. Пациентите с увреждане на гръбначния мозък могат да имат особено нетипични и неспецифични симптоми, включително повишена спастичност, неразположение и автономна дисрефлексия. При лицата, които развиват инфекции скоро след отстраняване на

катетъра, може да се наблюдават типичните пикочни симптоми на дизурия, честота и неотложност.

Много пациенти смятат, че мътният вид или неприятната миризма на урината предполагат наличието на инфекция. Нито една от тези находки, обаче, не е доказана категорично като свързана с бактериурия или инфекция [20].

Лабораторни находки - Пиурията е често срещана находка при катетеризирани пациенти с бактериурия, независимо дали са с доказана инфекция.

По дефиниция всички пациенти със свързана с катетър инфекция имат бактериурия или фунгурия. По-голямата част от пациентите със симптоматична бактериурия имат растеж на бактериални култури или растеж на гъбички в урината.

Лечение

Подходът при лечението на свързаните с катетър инфекции на пикочните пътища включва антимикробна терапия и наблюдение на катетъра.

На всички пациенти с доказана инфекция се обръща високо внимание поради наличните симптоми като: температура, болезненост в костовертебралния ъгъл и хълбока, симптоми на инфекция в условията на пиурия и бактериурия. Тези случаи са в съответствие с остри сложни инфекции и трябва се третира като такива.

Някои пациенти, по-специално тези, които наскоро са имали отстраняване на катетъра, имат изолирани симптоми на цистит (напр. дизурия, често уриниране или остра нужда от уриниране) при липса на температура или характеристики на възходяща инфекция или простатит. Тези болни могат да бъдат лекувани като пациенти с остри цистити.

Изборът на антибиотици както за усложнена инфекция, така и за остър цистит, отчита рисковите фактори за резистентна инфекция и антибиотични алергии.

След като са налични резултатите от урокултурата антимикробният режим трябва да бъде съобразен с конкретния изолиран бактерий.

Оптималната продължителност на терапията трябва да бъде достатъчно дълга. В зависимост от клиничния отговор, вида на бактерия и антибиотика, обикновено е подходящо лечение за около 10-14 дни. Пероралната терапия е удачна и може да се използва за целия курс на лечение, ако разбира се, бактерия е податлив и пациентът е достатъчно добре, за да приема перорални лекарства с адекватна абсорбция.

Третиране на катетъра - Оптималният подход в условията на инфекция на пикочните пътища е неуточен, въпреки че се предпочита минимизиране на използването на постоянни катетри. Обичайно пациентите, които вече не се нуждаят от катетеризация, премахват катетъра и продължават с приема на подходяща антибиотична терапия. Пациентите, които се нуждаят от продължителна катетеризация, трябва да се третират с периодична катетеризация, ако това е възможно.

Интермитентната катетеризация е свързана с по-ниска честота на бактериурия и инфекции от дългосрочната постоянна катетеризация [21]. Ако е необходима продължителна катетеризация и периодичната катетеризация не е осъществима, катетърът трябва да бъде заменен при започване на антимикробна терапия [22]. Честата (на около 40 дни) подмяната на катетъра е свързана с по-малко и по-късни рецидиви, отколкото запазването на оригиналния катетър за дълъг период от време [23].

Усложнения

По-важните усложнения, на този тип инфекции, включват: сепсис, бактериемия и засягане на горните пикочни пътища.

Приблизително 20 процента от всички бактериемии произхождат от пикочните пътища, а смъртността, свързана с това състояние, е около 10 процента [24].

Инфекцията на горния тракт е друга важна последица от свързаните с катетър инфекции. В голяма серия от аутопсирани пациенти честотата на възпаление на бъбречния паренхим е по-висока при тези с наличен катетър по време на смъртта, отколкото при тези, които не са били катетеризирани (38 срещу 5 процента) [25].

Заклучение

Най-важните аспекти в превенцията, на свързаните с наличието на катетър инфекции на пикочните пътища, са избягването на ненужна катетеризация, използването на стерилна техника при поставяне на катетъра и отстраняването на катетъра възможно най-скоро. В голямо проспективно проучване в САЩ, осъществяването на инициативи за засилване на тези концепции са свързани с намаляване на базовия процент на свързаните с катетър инфекции в отделения за неинтензивно лечение [26]. По подобен начин в канадско проучване се наблюдава умерено, но трайно намаляване на наличието на следоперативна инфекция със стандартизиран подход за периперативна катетеризация на пикочния мехур [27]. Не се наблюдава значима полза от антибиотично покритие докато пациентите са с катетър, като превенция срещу поява на евентуална инфекция. Продължителността на периода, от поставянето на катетъра до премахването му, трябва да бъде добре прецеизирана с цел да се сведе до минимум рискът от развитие на инфекция, която може допълнително да усложни състоянието на пациента.

Библиография:

1. Warren JW, Platt R, Thomas RJ, et al. Antibiotic irrigation and catheter-associated urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1978; 299:570.
2. Haley RW, Hooton TM, Culver DH, et al. Nosocomial infections in U.S. hospitals, 1975-1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med* 1981; 70:947.
3. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med* 2000; 160:678.
3. Saint S. Clinical and economic consequences of nosocomial catheter-related bacteriuria. *Am J Infect Control* 2000; 28:68.
5. Leuck AM, Wright D, Ellingson L, et al. Complications of Foley catheters--is infection the greatest risk? *J Urol* 2012; 187:1662.
6. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control* 2013; 41:1148.
7. Riley DK, Classen DC, Stevens LE, Burke JP. A large randomized clinical trial of a silver-impregnated urinary catheter: lack of efficacy and staphylococcal superinfection. *Am J Med* 1995; 98:349.
8. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35:464.
9. Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. *Am J Epidemiol* 1986; 124:977.
10. Wald HL, Ma A, Bratzler DW, Kramer AM. Indwelling urinary catheter use in the postoperative period: analysis of the national surgical infection prevention project data. *Arch Surg* 2008; 143:551.
11. Kunin CM, McCormack RC. Prevention of catheter-induced urinary-tract infections by sterile closed drainage. *N Engl J Med* 1966; 274:1155.

12. KASS EH, SCHNEIDERMAN LJ. Entry of bacteria into the urinary tracts of patients with indwelling catheters. *N Engl J Med* 1957; 256:556.
13. Garibaldi RA, Burke JP, Britt MR, et al. Meatal colonization and catheter-associated bacteriuria. *N Engl J Med* 1980; 303:316.
14. Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, Smith CB. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med* 1974; 291:215.
15. Nickel JC, Costerton JW, McLean RJ, Olson M. Bacterial biofilms: influence on the pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33 Suppl A:31.
16. Tambyah PA, Halvorson KT, Maki DG. A prospective study of pathogenesis of catheter-associated urinary tract infections. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:131.
27. Vallejo-Manzur F, Mireles-Cabodevila E, Varon J. Purple urine bag syndrome. *Am J Emerg Med* 2005; 23:521.
18. Ribeiro JP, Marcelino P, Marum S, et al. Case report: purple urine bag syndrome. *Crit Care* 2004; 8:R137.
19. Dealler SF, Hawkey PM, Millar MR. Enzymatic degradation of urinary indoxyl sulfate by *Providencia stuartii* and *Klebsiella pneumoniae* causes the purple urine bag syndrome. *J Clin Microbiol* 1988; 26:2152.
20. Nicolle LE. Urinary catheter-associated infections. *Infect Dis Clin North Am* 2012; 26:13.
21. Weld KJ, Dmochowski RR. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients. *J Urol* 2000; 163:768.
22. Trautner BW, Darouiche RO. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *Am J Infect Control* 2004; 32:177.
23. Raz R, Schiller D, Nicolle LE. Chronic indwelling catheter replacement before antimicrobial therapy for symptomatic urinary tract infection. *J Urol* 2000; 164:1254.
24. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:319.
25. Warren JW, Muncie HL Jr, Hall-Craggs M. Acute pyelonephritis associated with bacteriuria during long-term catheterization: a prospective clinicopathological study. *J Infect Dis* 1988; 158:1341.
26. Saint S, Greene MT, Krein SL, et al. A Program to Prevent Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Acute Care. *N Engl J Med* 2016; 374:2111.
27. Sadeghi M, Leis JA, Laflamme C, et al. Standardisation of perioperative urinary catheter use to reduce postsurgical urinary tract infection: an interrupted time series study. *BMJ Qual Saf* 2019; 28:32.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА D-DIMER ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19

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

MONITORING OF D-DIMER IN PATIENTS WITH COVID-19

**Lyubima Despotova-Toleva, Bogomila Cheshmedzhieva,
Medical University–Plovdiv, Plovdiv
University Hospital "St. George" Plovdiv**

Abstract

Introduction: Currently, sufficient evidence has been accumulated on the relationship between SARS-COV-2 and vascular inflammation and the development of coagulopathies, which can lead to thrombocytopenia, hypercoagulation and thrombosis, as well as bleeding. These pathological changes themselves can lead to respiratory and oxygenation disturbances, further aggravating the patient's respiratory status, and may lead to a number of other complications. This requires monitoring of the blood clotting status in patients with SARS-COV-2. One of the studied parameters - D-dimer - is considered to have high diagnostic and prognostic value.

Objective: To justify the use of D-dimer in routine monitoring of moderate to severe cases of SARS-COV-2.

Methods: The authors present part of a study on already published researches (bibliographic review) on the use of D-dimer in patients with SARS-COV-2.

Results. We present a brief overview and analysis of some of the ever-increasing number of publications on coagulation disorders in patients with SARS-COV-2 for early prediction of the risk of deterioration, for optimizing the therapy of these patients and for achieving a better prognosis and outcome of the disease.

Conclusion: The number of publications related to the use of DD in the complex routine investigations of patients with COVID-19 is constantly growing. The published evidence gives us reason to propose its use as a reliable marker for classification, course of the disease, management of therapy and prognosis in patients with COVID-19.

Резюме:

Въведение: Към настоящия момент са натрупани достатъчно факти върху връзката между SARS-COV-2 и съдовото възпаление и развитието на коагулопатии, които могат да доведат както до тромбоцитопения, хиперкоагулация и тромбози, така и до кървене. Тези патологични промени сами по себе си могат да доведат до нарушения в дишането и оксигенацията, допълнително да утежнят респираторния статус на пациента, както и да доведат до редица други усложнения. Това налага при пациенти със SARS-COV-2 да се проследява и статуса на кръвосъсирване. За един от проучваните параметри - D-dimer – се приема, че има висока диагностична и прогностична стойност.

Цел: Аргументиране използването на D-dimer при рутинно проследяване на средните по тежест и тежките случаи на SARS-COV-2 за .

Методи: Авторите представят част от проучване върху публикувани научни изследвания (библиографски обзор) относно използването на D-dimer при пациенти със **SARS-COV-2**.

Резултати. Представяме кратък обзор и анализ на част от непрекъснато нарастващия брой публикации върху нарушенията в коагулацията при пациенти със **SARS-COV-2** с оглед ранно предсказване на риск от влошаване на състоянието, оптимизиране на терапията на тези пациенти и постигане на по-добра прогноза и изход от заболяването.

Заключение: Броят на публикациите, свързани с използването на DD в комплекса рутинни изследвания на пациенти с COVID-19 непрекъснато нараства. Публикуваните доказателства ни дават основание да го използваме като надежден маркер за класификация, протичане, управление на терапията и прогнозиране при пациенти с COVID-19.

Въведение:

Към настоящия момент са натрупани достатъчно факти върху връзката между SARS-COV-2 и съдовото възпаление и развитието на коагулопатии, които могат да доведат както до тромбозирания, хиперкоагулация и тромбози, така и до кървене. Тези патологични промени сами по себе си могат да доведат до нарушения в дишането и оксигенацията, допълнително да утежнят респираторния статус на пациента, както и да доведат до редица други усложнения. Това налага при пациенти със SARS-COV-2 да се проследява и статуса на кръвосъсирване. Вниманието основно е насочено към циркулиращите биомаркери на кръвосъсирването, свързани директно с коагулацията като фибриноген, d-dimer, p-selectin и факторът на фон Вилебранд. При пациенти със SARS-COV-2 се изследва коагулационния статус, тромбеластограма, търси се хипервискозитет, но най-често се откриват повишен фибриноген и D-dimer, както и повишен до силно повишен фактор на фон Вилебранд (VWF). За един от проучваните параметри - D-dimer – се приема, че има висока диагностична и прогностична стойност.

Цел:

Аргументиране рутинното използване на D-dimer при проследяване на средните по тежест и тежките случаи на **SARS-COV-2**.

Методи: Авторите представят част от проучване върху публикувани научни изследвания (библиографски обзор) относно използването на D-dimer при пациенти със SARS-COV-2.

Авторите на настоящото проучване проведеха независимо един от друг унифицирано търсене на научни статии, публикувани в медицинската база данни PUBMED. Първоначално бяха използвани различни комбинации от ключови думи (SARS-COV-2, COVID-19, тромбеластограма, коагулационен статус, фактори на кръвосъсирване с изброяване поотделно на факторите, хипервискозитет, фибриноген (Fg), D-dimer (DD), VWF, артериална тромбоза, дълбока венозна тромбоза. След първоначалното ориентировъчно търсене преминахме на търсене по само няколко кодови думи (SARS-COV-2, COVID-19 и d-dimer), като включихме както оригинални статии, статии тип ревю, публикувани метаанализи и клинични случаи. Прецизираното търсене на описаните по-горе научни публикации бе продължено с първоначална селекция по заглавия, след това от избраните заглавия бяха избрани резюмета. От тях за обстойно разглеждане бяха одобрени избраните и от двамата автори, като по същия начин се проведе и селектирането на пълнотекстовите статии. Избраните материали бяха групирани в съответствие с клиниката, някои водещи синдроми при COVID-19, управлението на терапията и прогнозирането.

Резултати.

Първоначалното пресяващо проучване разкри една много интересна тенденция, а именно че броят на публикациите, свързани с коагулационните нарушения при пациенти със SARS-COV-2 непрекъснато нараства, като това нарастване се регистрира динамично и видимо при две последователни идентични търсения в рамките дори на един ден. Провеждането на пресяващото търсене през следващия ден води до промяна на резултатите, като порядъкът е десетки нови съобщения само за една база данни. Сама по себе си тази

тенденция е добър индикатор за значимостта на разглеждания проблем. Естествено, анализираният тук тук публикации от настоящата 2020 година.

Ковид-19 е остро инфекциозно заболяване с висока контагиозност, причинено от нов тип коронавирус SARS-COV-2, представящо се с твърде разнообразна клинична картина при различните пациенти. Към настоящия момент е трудно да се каже какви ще са дългосрочните последици от безсимптомните и леките случаи, тъй като засега те не се проучват проспективно, а впоследствие ретроспективното им проследяване би било практически невъзможно. Средно тежкото и тежкото протичане естествено са обект на най-голям интерес от лекарите и изследователите. Тежестта и прогнозата стават се усложняват от различните симптоми, резултатите от лабораторната и образната диагностика, както и от непредвидимия понякога ход на заболяването, при което съществено значение придобиват нарушенията в кръвосъсирването. Вирусът SARS-COV-2 навлиза в тялото чрез ACE 2 рецепторите, разпознава се от имунната система и съответно предизвиква имунен отговор. Свърхактивният имунен отговор лежи в основата на цитокиновата буря, която причинява поражения на съдовия ендотел и това от своя страна активира системата на кръвосъсирване, при което настъпват нарушения в микроциркулацията, последвани от синдром на тежка мултиорганна дисфункция (2).

Именно затова ранното разпознаване на настъпващите коагулационни нарушения и тяхната своевременна корекция би могло да намали тежестта на заболяването и смъртността. Между най-често използваните лабораторни показатели са фибриногенът и D-dimer-ът. Повишените нива на D-dimer-a са показател за хиперкоагулация и вторична фибринолиза (3,4). Използването му се аргументира по отношение определяне коагулационния статус с пряка връзка с клиничното протичане и прогнозиране, а така също и при някои специфични усложнения като PTE и VTE.

Hui Long и съавторите му доказаха, че нивата на DD при повече от половината пациенти са значително повишени, включително до два и повече пъти в сравнение с нормата. Стойностите на Fg също показателно се повишава при тежко болни и критично болни пациенти. Тези лабораторни резултати доказват високият риск от настъпване на тромбози. DD и Fg могат да бъдат използвани за клинична класификация на COVID-19 (1). Тези техни резултати са потвърдени и от редица други изследователи (5, 6, 7). Важно е да се направи разграничение между настъпването на хиперкоагулация и развитието на DIC синдром при пациенти с COVID-19, който обаче според проучените научни публикации, настъпва доста по-рядко (8, 9, 10). За клиничната практика е от съществена важност да бъдат използвани надеждни индикатори за разпознаване на високорисковите пациенти и един от тези показатели е DD. При пациенти с тежко протичане на COVID-19, отговарящи на критериите за сепсис-индуцирана коагулопатия или със съществено повишен DD, своевременното започване на антикоагулантната терапия води до намалена смъртност (11).

Повишеният DD има предиктивна стойност относно свързани с коагулацията усложнения при хоспитализирани пациенти (10). Повишените стойности на DD корелират с резултатите от проведените компютърни томографии при предсказване на прогресивно влошаване на състоянието, вкл. риск от настъпване на белодробна тромбоемболия (PTE), като намерените при това стойности са значимо повишени при пациенти с PTE. Между пациенти със средно и тежко протичане има повишена брой на PTE, при което изследването на DD позволява добро управление на антикоагулантната терапия, както и по-добро прогнозиране (12).

Венозният тромбоемболизъм е често често усложнение при хоспитализирани COVID-19 пациенти, особено при стари и трудноподвижни. Точната честота на VTE инцидентите остава неизяснена. Проучванията показват, че VTE може да настъпи при около 25% от хоспитализираните за COVID-19 в интензивен сектор въпреки антикоагулантната терапия в профилактични дози (13), ето защо е уместно да се въведе системен скрининг за VTE ранна терапевтична антикоагулация (14). Проучванията показваха, че повишените стойности на DD при COVID-19 са свързани с по-висок риск от VTE, механична вентилация и смъртност.

Подчертаното повишаване на D-димера е рисков фактор за VTE при пациенти с COVID-19. Различните нива на D-димерните стойности могат да идентифицират пациенти с различен риск и вероятност за VTE. Необходими са проспективни проучвания, за да се определи полезността на граничните нива на D-димери като диагностична и лечебна стратегия при пациенти с COVID-19 (15). Публикувано през м. ноември библиографско проучване с мета-анализ доказва преобладаване на неуспеха на тромبوпрофилактиката сред пациенти с COVID-19, приети в отделения за интензивно лечение, както и че индивидуализираната, а не протоколизирана VTE тромبوпрофилактика би била междувременно по-разумна (16).

Заключение: Броят на публикациите, свързани с използването на DD в комплекса рутинни изследвания на пациенти с COVID-19 непрекъснато нараства. Използването на DD като надежден маркер при пациенти с COVID-19 ни предоставя ценна информация с важно клинично приложение както по отношение на класифицирането и определяне тежестта на заболяването, прогнозиране на клиничното протичане, управлението на терапията и прогнози по отношение на изхода от заболяването.

Литература

Hui Long, Lan Nie, Xiaochen Xiang, Huan Li, Xiaoli Zhang, Xiaozhi Fu, Hongwei Ren, Wanxin Liu, Qiang Wang, Qingming Wu: D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis, *BioMed Research International* Vol 2020, Article ID 6159720, <https://doi.org/10.1155/2020/6159720>

J. Cohen, "The immunopathogenesis of sepsis," *Nature*, vol. 420, no. 6917, pp. 885–891, 2002.

E. Giannitsis, J. Mair, C. Christersson et al., "How to use Ddimer in acute cardiovascular care," *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*, vol. 6, no. 1, pp. 69–80, 2016.

J Y. Liu, A. A. Gayle, A. Wilder-Smith, and J. Rocklöv, "The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus," *Journal of Travel Medicine*, vol. 27, no. 2, 2020

W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu et al., "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China," *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720, 2020.

N. Zhu, D. Zhang, W. Wang et al., "A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019," *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 8, pp. 727–733, 2020

N. Tang, D. Li, X. Wang, and Z. Sun, "Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 18, no. 4, pp. 844–847, 2020

Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, Goodarzi K, Bendapudi PK, Bornikova L, Gupta S, Leaf DE, Kuter DJ, Rosovsky RP.: COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020 Jul 23;136(4):489-500.

Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4;135(23):2033-2040.

Anastasios Kollias¹, Konstantinos G Kyriakoulis, Evangelos Dimakakos, Garyphallia Poulakou, George S Stergiou, Konstantinos Syrigos: Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action *Br J Haematol* 2020 Jun;189(5):846-847.

Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, Pesenti A, Peyvandi F, Tripodi A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1738-1742

M W X Ooi, A Rajai, R Patel, N Gerova, V Godhamgaonkar, S Y Liong: Pulmonary thromboembolic disease in COVID-19 patients on CT pulmonary angiography - Prevalence, pattern of disease and relationship to D-dimer, *Eur J Radiol* 2020 Oct 6;132:109336.

Shir Tal, Galia Spectre, Ran Kornowski, Leor Perl: Venous Thromboembolism Complicated with COVID-19: What Do We Know So Far? *Acta Haematol*. 2020;143(5):417-424.

Jean-François Llitjos, Maxime Leclerc, Camille Chochois, Jean-Michel Monsallier, Michel Ramakers, Malika Auvray, Karim Merouani: High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients J Thromb Haemost. 2020 Jul;18(7):1743-1746.

Justin J. Choi, Graham T. Wehmeyer, Han A. Li, Mark N. Alshak, Musarrat Nahid, Mangala Rajan, Bethina Liu, Emma M. Schatoff, Rahmi Elahiji, Younna Abdelghany, Debra D'Angelo, Daniel Crossman, Arthur T. Evans, Peter Steel, Laura C. Pinheiro, Parag Goyal, Monika M. Safford, Gregory Mints, Maria T. DeSancho: D-dimer cut-off points and risk of venous thromboembolism in adult hospitalized patients with COVID-19 Thromb Res. 2020 Dec; 196: 318–321.

Syed Shahzad Hasan¹, Sam Radford^{2,3}, Chia Siang Kow⁴, Syed Tabish Razi Zaidi Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis J Thromb Thrombolysis. 2020 Nov;50(4):814-821.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

АНАЛИЗ И ОЦЕНКА НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ (QOL) НА ПАЦИЕНТИ С ДПХ

**Димитър Калинов, Тодор Горанов,
Любима Деспотова- Толева
Катедра по урология и обща медицина,
Медицински университет Пловдив**

**ANALYSIS AND ASSESSMENT OF QUALITY
OF LIFE (QOL) IN PATIENTS WITH BPH
Dimitar Kalinov, Todor Goranov, Liubima Despotova- Toleva
Department of Urology and General Medicine,
Medical University of Plovdiv**

Abstract: Modern understandings of quality of life in the context of healthcare recognize that patients perceive their current state of health in the light of their personal expectations. From this point of view, the analysis and assessment of quality of life in patients with BPH is of great importance. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a progressive enlargement of the prostate gland as a result of non-malignant proliferation of cells in it (Roehrborn, 2011a). Benign prostatic hyperplasia is a socially significant disease that requires early diagnosis and adequate treatment, according to the rules of good medical practice. It is an age-related process, with a prevalence of approximately 10% for men in their thirties, 20% for men in their forties, 50-60% for men in their sixties, and a progressive 80-90% for men aged 70 and over. (Bushman, 2009). BPH is usually not life-threatening and its mortality has decreased over the last century due to advances in the treatment of the disease, but it causes urinary disorders, sleep disorders, sexual function and significantly affects the quality of life of patients

Резюме: Съвременните разбирания за качество на живота в контекста на здравеопазването отчита, че пациентите възприемат актуалното си здравословно състояние в светлината на личните си очаквания. От тази гледна точка анализът и оценката на качеството на живот при пациенти с ДПХ е от голямо значение. Доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) е прогресивно разширяване на простатната жлеза в резултат на не-злокачествено разпространение на клетки в нея (Roehrborn, 2011a). Доброкачествената простатна хиперплазия е социално-значимо заболяване, което изисква ранна диагностика и адекватно лечение, съобразно правилата за добрата медицинска практика. Това е процес, свързан с възрастта, с преобладаване приблизително 10% за мъжете на тридесет години, 20% за мъжете през четиридесетте, 50–60% за мъжете на шейсетте и прогресиращите 80–90% за мъжете на

и над 70 години. (Bushman, 2009). ДПХ обикновено не е животозастрашаваща и смъртността ѝ намалява през последния век поради напредъка в лечението на заболяването, но предизвиква нарушения в уринирането, нарушение на нощния сън, сексуалната функция и съществено влияе върху качеството на живота на пациентите.

Въпросници за (HRQoL)

Първият специфичен за ДПХ въпросник за Качеството на живот, свързано със здравето (Health-related quality of life (HRQoL)), публикуван през 1988 г., измерва способностите на пациентите да извършват ежедневни дейности, нивата на дискомфорт, свързан с ДПХ, и нивата на тревога за тяхното здраве.^{2,17} В България и в други части на света се използва съкратената абревиатура за Качеството на живот (Quality of life (QOL)), която обхваща по цялостно качеството на живот, а не само свързаните със здравето проблеми. Авторите от Американската урологична асоциация (American Urological Association (AUA)) Symptom Severity Index разработиха допълнителни въпросници за измерване на притесненията на пациентите относно общото здравословно и психическо здраве и въздействието на ДПХ върху QoL на пациентите.¹⁸ През 1993 г. Лукач и колегите му разработиха специфична за ДПХ мярка за качество на живот, състояща се от 20 въпроса, свързани с физическото, психическото, социалното и общото въздействие на ДПХ. През 1997 г. този въпросник беше съкратен до девет въпроса, което е по-практично и остава също толкова полезно, колкото оригинала.^{2,19,20} Международният индекс за симптомите на простатата (International Prostate Symptom Score (IPSS)), публикуван през 1994 г., използва практически същите седем въпроса като индекса за тежест на AUA Symptom Severity, но добавя един въпрос относно степента, до която пациентите смятат симптомите си за притеснителни (т.е. „Ако трябва да похарчите останалото от живота си с пикочните си състояния, както е сега, как бихте се почувствали?“). Този въпрос сега се нарича „оценка на притеснението“, въпреки че преди това е бил известен като HRQoL индекс. През 1997 г. Da Silva и колегите се стремят да определят кои аспекти на HRQoL, са най-важни за пациентите и кои са най-засегнати от симптомите на простатата. Използвайки обширен въпросник от 89 точки, техният екип интервюира 117 мъже. Аспектите на HRQoL, които се считат за най-важни от пациентите са сън, притеснение и безпокойство за тяхното заболяване, мобилност, свободно време, ежедневни дейности, сексуални дейности и удовлетворение от сексуалните връзки. Удовлетворението от сексуалните дейности е оповестено в това и други проучвания, защото се отразява изключително неблагоприятно върху качеството на живот, когато е повлияно от симптомите на простатата.^{2,2,21}

Както беше отбелязано по-горе, установено е, че тежестта на симптомите имат значителна предсказуема стойност за сексуалната дисфункция. В проучване на Puente и колеги може да се установят взаимоотношения между IPSS и еректилна дисфункция (erectile dysfunction (ED)). При пациенти с IPSS по-голяма от 19, което корелира с тежки симптоми, се наблюдава явно намаляване на сексуалната функция, интереса към сексуалната активност, способността за поддържане на ерекция и сексуалното удовлетворение.²²

Резултати и обсъждане

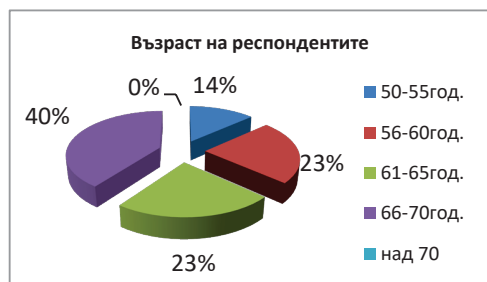
Настоящото изследване е проведено със 150 пациента в клиника по урология на УМБАЛ „Свети Георги“, гр. Пловдив. Изследването е лично и се проведе в периода Септември-Ноември, 2020г. При пациентите е приложен въпросникът IPSS оценяващ тежестта на симптомите и по- този начин е изготвена оценката на HRQoL при респондентите в проучването. Пациентите са на възраст от 50 до 70 годишни. Промените в

резултата на IPSS обикновено трябва да са по-големи от 3 точки, за да бъдат почувствани от пациентите. ³⁰

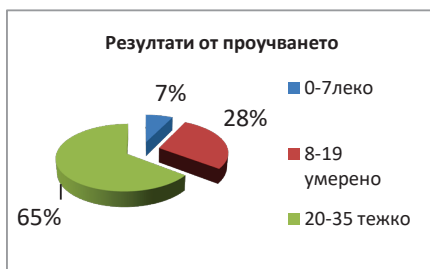
Табл.1. Индекс на тежестта на симптомите на IPSS и оценка на качеството на живот при пациенти с ДПХ

Въпроси за симптоми и усещания в рамките на един месец	Не съм имал такова усещане	По- малко от един път за периода	По- малко от половината от времето	Около половината от времето	Повече от половината от времето	Почти винаги
През последния месец, колко пъти сте имали усещане за неизпразване на пикочния мехур след приключване на уринирането?	0	1	2	3	4	5
Колко често се налагаше да уринирате отново в рамките на 2 часа след приключване на уринирането?	0	1	2	3	4	5
Колко често се прекъсваше уринирането с усещане, че е приключило?	0	1	2	3	4	5
Колко често Ви се случва да имате усещане, че не можете да отложите уринирането?	0	1	2	3	4	5
Колко често в този месец сте имали слаба струя при уриниране?	0	1	2	3	4	5
Колко често се налага да се напрягате или натискате за да започне уринирането?	0	1	2	3	4	5
Колко често ставате нощем?	Нито веднъж	Един път	Два пъти	Три пъти	Четири пъти	Пет пъти

(Резултат от симптомите): Точкуване: Леко: 0 до 7 Умерено: 8 до 19 Тежко: 20 до 35



Фиг.1. Възраст



Фиг. 2. Резултати

Резултатите от проучването показват, че 97 (65%) пациента попадат в тежко състояние според IPSS оценяващ тежестта на симптомите. Умерено тежки симптоми имат 47 (28%) респондента. При тези пациенти определено може да се говори за нарушаване на качеството им на живот, вследствие ДПХ. При оценката на HRQoL на останалите пациенти, трябва да отбележа, че с леки симптоми са само 11 (7%) от респондентите и те са на възраст между 50-55 годишни. Честото нощно ставане, затрудненото уриниране, нарушения сън и сексуалната дисфункция се отразяват на психиката на пациентите, а оттам и на качеството им на живот.

По отношение на специфичното за заболяването HRQoL на мъже с ДПХ, шест проучвания съобщават за средните резултати за IPSS QoL и те предполагат, че специфичният за заболяването HRQoL на мъжете с ДПХ е значително засегнат (Barkin *et al.*, 2009 ; Höfner, Burkart, Jacob, & Jonas, 2010 ; Hutchison *et al.*, 2006 ; Komiya *et al.*, 2010 ; Montorsi *et al.*, 2010 ; Roehrborn, Nuckolls, Wei, & Steers, 2007 ; Suzuki *et al.*, 2006)

Според авторите изследвали този проблем ДПХ може да причини смущения в качество на живот HRQoL не само във чисто физически план, но може да наруши и психологическото благосъстояние на пациента. (Roehrborn, 2011a). Подобно на други хронични състояния, целта на успешното лечение при ДПХ не е да се излекува, а да се намалят притеснителните симптоми и да се подобри HRQoL и психологическото благосъстояние на пациента (Roehrborn, 2011a , 2011b).

Както вече споменахме по-горе в статията, проблеми, свързани с HRQoL при пациенти с ДПХ, са сексуална дисфункция, включително еректилна дисфункция (ЕД) и проблеми с еякулацията. Според изследванията в голяма част от проучванията интересът към сексуалния контакт намалява с тежестта на заболяването. Мъжете с по-тежки симптоми на долните пикочни пътища (Symptoms of lower urinary tract (LUTS)) имат значително по-ниско либидо, по-големи затруднения при поддържането на ерекция и по-ниски нива на сексуално удовлетворение от мъжете с по-малко тежък LUTS. O'Leary показва, че при мъжете с LUTS тежестта на пикочните симптоми оказва най-голямо влияние върху степента на сексуалната дисфункция.⁴ Бъргър и колеги са открили доказателства за връзка между сексуалното желание, еректилната надеждност и сексуалното удовлетворение и степента на изходните симптоми.

Необходимо е да отбележим, че качеството на живот е широка многоизмерна концепция, която означава цялостно чувство за благополучие и удовлетворение от живота като цяло (Chevalier & De Pouvourville, 2011). Въпреки че много измерения могат да допринесат за QoL, здравето се счита за важна област (Chevalier & De Pouvourville, 2011). HRQoL е субективно усещане за цялостно благосъстояние и

удовлетворение от здравето и обикновено се определя от възприятията както за физическо, така и за психическо здраве (Chevalier & De Pourville, **2011**). Лечението на болестта се фокусирано главно върху физическите и физиологичните параметри, но днес това се счита за недостатъчно и поради тази причина качеството на живот се превръща във важен фактор, който трябва да се има предвид при лечението на хронични заболявания, каквото е ДПХ.(Chevalier & De Pourville, **2011**).

Възможности за лечение на симптоматична ДПХ

Симптомите, свързани с ДПХ, могат да бъдат управлявани чрез изчакване на спонтанно подобряване на симптомите, чрез медицински терапии или чрез различни хирургични процедури. Според нас е добре да изберем и предложим на пациента най-подходящото време и метод на лечение, като го обвържем и с очакваното подобрение и в качеството на живота . Един от факторите, които най-често се разглеждат от пациентите, планиращи конкретна терапия за ДПХ, е ефектът от тази терапия върху сексуалността. Невъзможността за еякулация или значително намаляване на обема на еякулата е значително свързана с влошаване на качеството на живот. Лекарите трябва да се осведомят за сексуалната функция като част от оценката за предварително лечение на всеки пациент и, когато е подходящо, да управляват ДПХ и ЕД едновременно.¹⁶ Въпреки създаването на някои насоки, които конкретно се занимават с проблеми, произтичащи от ДПХ, личните лекари ОПЛ изглежда все още не са склонни да прегърнат управлението на това силно преобладаващо разстройство. Има няколко причини за това: първо ОПЛ имат малък стимул за да се включат, защото все още има значителна несигурност относно ролята и стойността на дигиталния ректален преглед и изследването на специфичен за простатата антиген (PSA) като средство за идентифициране на ДПХ и изключване на рак на простатата. Освен това много общопрактикуващи лекари не са запознати с лекарствата използвани за управление на ДПХ и как трябва да бъдат прилагани. И накрая, все още има объркване в целевите стойности за оценка на симптомите и намаляване на нивата на остро задържане на урина, което в идеалния случай трябва да се постигне в отговор на медицинска терапия и оценка, или пациентът трябва да бъде насочен за специалист. Въпреки наличните проблеми и липсата на взаимодействие между ОПЛ и уролога, би било редно тази оценка, да се извършва като текуща, в условията на общата практика, респективно и от ОПЛ, за да може навреме да се предложат необходимите терапевтични интервенции.

Личното ми мнение е, че ОПЛ трябва да станат по-ангажирани към лечението на мъже със симптоми на долните пикочни пътища в резултат на ДПХ, а изглежда едновременно подходящо и логично от гледна точка на здравеопазването в системата на пазарната икономика. Един подход на „споделена грижа“ на общопрактикуващите лекари, работещи в tandem със специалисти- уролози, информирани и ръководени от доказателствата при изследванията изглежда вероятно най-добрият начин, да се осигури най-висок стандарт на грижа за много страдащите от това все по-разпространено и силно притеснително разстройство и има потенциал заедно да осигурим по-добър, по-ефективен начин на работа за всички нас и в полза на пациента.^{27,31}

Изводи:

Има високо разпространение на ДПХ сред застаряващото мъжко население.²⁸ Проявите показват значителни разлики в началото и в края на прогресията. Медицинското лечение може да намали тежестта на симптомите и да подобри качеството на живот за повечето пациенти. Пациенти с тежки симптоми може да се нуждаят от операция.¹¹

Има няколко метода за оценка на тежестта на симптомите при пациенти с ДПХ; най-известни са IPSS и AUA Symptom Severity Index.⁴ Други методи са разработени за оценка на въздействието на пикочните симптоми върху качеството на живот. Много от тези методи са в процес на разработване и няма съгласие за стандартизация.

Необходимо е да отбележим, че IPSS като метод за оценка на тежестта на симптомите при пациенти с ДПХ е валидиран и е напълно подходящ за приложение от ОПЛ в условията на първична здравна помощ. Това е въпросник, лесен за използване и не изискващ особени умения.

Трябва да подчертая, че проучванията показват ясна връзка между ДПХ и ЕД, а повишената тежест на пикочните симптоми е свързана с по-висок процент на сексуално недоволство.^{5,7,16} Пациентът с ДПХ трябва рутинно да бъде питан за сексуална дисфункция като част от оценката на предварителното лечение.²⁸ Когато се открие като съпътстваща болест, трябва да се управлява консервативно едновременно с ДПХ.¹⁶ Пациентите с тежки симптоми могат първоначално да бъдат лекувани медицински, но ако медицинското лечение не успее, трябва да се помисли за операция.

Решенията на пациентите по отношение на избора на лечение се основават повече на очакваното облекчаване на симптомите и подобряване на качеството на живот. Подобряването на свързаното със сексуалността качество на живот е важен резултат за пациентите. Това подчертава значението на измерването на сексуалната функция преди и след лечението.²⁸ Надяваме се, че медицинската общност скоро ще се споразумее за стандартизирани, валидирани мерки, които ще позволят сравнителен анализ.²

Лично мое мнение е, че може да бъде разработен въпросник на базата на IPSS с допълнени няколко въпроса относно сексуалната функция на пациентите, лесно приложим и доказващ, че повишената тежест на пикочните симптоми е свързана с по-висок процент на сексуално недоволство и нарушена сексуална дисфункция, а оттам и с нарушение на качеството на живот на пациентите с ДПХ.

Библиография:

1. Chow RD. Benign prostatic hyperplasia. Patient evaluation and relief of obstructive symptoms. *Geriatrics*. 2001;56:33–38. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Rhodes PR, Krogh RH, Bruskewitz RC. Impact of drug therapy on benign prostatic hyperplasia-specific quality of life. *Urology*. 1999;53:1090–1098. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Kasraeian A. Recent update in benign prostatic hyperplasia. *Jacksonville Med*. 1998 Jan;;6–9. [[Google Scholar](#)]
4. O’Leary MP. LUTS, ED, QOL: alphabet soup or real concerns to aging men? *Urology*. 2000;56(suppl 5A):7–11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Burger B, Weidner W, Altwein JE. Prostate and sexuality: an overview. *Eur Urol*. 1999;35:177–184. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999;281:537–544. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

7. Frankel SJ, Donovan JL, Peters TI, et al. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:677–685. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Namasivayam S, Minhas S, Brooke J, et al. The evaluation of sexual function in men presenting with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol.* 1998;82:842–846. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the ‘Cologne Male Survey’ *Int J Impot Res.* 2000;12:305–311. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Rosen R, O’Leary M, Altwein J, et al. LUTS and male sexual dysfunction: the multi-national survey of the aging male (MSAM-7); Paper presented at: 97th Annual Meeting of the American Urological Association; May 25–30, 2002; Orlando, FL. [[Google Scholar](#)]
11. Medina JJ, Parra RO, Moore RG. Benign prostatic hyperplasia (the aging prostate) *Med Clin North Am.* 1999;83:1213–1229. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Oesterling JE. Benign prostatic hyperplasia: a review of its histogenesis and natural history. *Prostate Suppl.* 1996;6:67–73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Algaba F. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1994;25(suppl 1):3–5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Shapiro E, Lepor H. Pathophysiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1995;22:285–290. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Hollander JB, Diokno AC. Prostatism: benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am.* 1996;23:75–86. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Baniel J, Israilov S, Shmueli J, et al. Sexual function in 131 patients with benign prostatic hyperplasia before prostatectomy. *Eur Urol.* 2000;38:53–58. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Fowler FJ, Jr, Wennberg JE, Timothy RP, et al. Symptom status and quality of life following prostatectomy. *JAMA.* 1988;259:3018–3022. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Fowler FJ, Jr, Barry MJ. Quality of life assessment for evaluating benign prostatic hyperplasia treatments. An example of using a condition-specific index. *Eur Urol.* 1993;24(suppl 1):24–27. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Lukacs B, McCarthy C, Grange JC the QOL BPH Study Group in General Practice, authors. Longterm quality of life in patients with benign prostatic hypertrophy: preliminary results of a cohort survey of 7,093 patients treated with an alpha-1-adrenergic blocker, alfuzosin. *Eur Urol.* 1993;24(suppl 1):34–40. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Lukacs B, Comet D, Grange JC, Thibault P. Construction and validation of a short-form benign prostatic hypertrophy health-related quality-of-life questionnaire. *Br J Urol.* 1997;80:722–730. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Calais Da Silva F, Marquis P, Deschaseaux P, et al. Relative importance of sexuality and quality of life in patients with prostatic symptoms. Results of an international study. *Eur Urol.* 1997;31:272–280. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Puente JG, Sweeney M, Cary MM, Roehrborn CG. Relationship between age, lower urinary tract symptoms (LUTS) and various domains of erectile dysfunction (ED) in 1098 patients with BPH in the predict study [abstract 1272] *J Urol.* 1998;159:331. [[Google Scholar](#)]

23. Jepsen JV, Bruskewitz RC. Comprehensive patient evaluation for benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1998;51(suppl 4A):13–18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Nickel JC. Long-term implications of medical therapy on benign prostatic hyperplasia end points. *Urology*. 1998;51(suppl 4A):50–57. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Kaplan SA, Holtgrewe HL, Bruskewitz R, et al. Comparison of the efficacy and safety of finasteride in older versus younger men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001;57:1073–1077. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology*. 2000;56(5) suppl 1:3–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Kirby RS, Gilling P, eds. *Fast Facts: BPH*, 6th edn. Abingdon: Health Press, 2010.
28. Zlotta AR, Schulman CC. BPH and sexuality. *Eur Urol*. 1999;36(suppl 1):107–112. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Downs TM, O’Leary MP. Sexual dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol*. 1999;9:9–14. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Doykov M, Treatment of benign prostatic hyperplasia. *Union of scientists in Bulgaria – Plovdiv*. Vol.XXIV, 2020 , 154-160
31. Tanguay S, Awde M, Brock G, et al. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia in primary care. *Can Urol Assoc J* 2009;3(Suppl. 2):S92–100.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**УПРАВЛЕНИЕ НА МЪЖКИЯ ИНФЕРТИЛИТЕТ В ОБЩАТА
МЕДИЦИНСКА ПРАКТИКА**

Тодор Горанов, Димитър Калинов, Любима Деспотова-Толева
Катедра по Урология и Обща медицина, Факултет по Медицина,
Медицински университет Пловдив

**MANAGEMENT OF MALE INFERTILITY
IN GENERAL PRACTICE**

Todor Goranov, Dimitur Kalinov, Lyubima Despotova-Toleva,
Department of Urology and General medicine,
Faculty of Medicine, Medical University Plovdiv

Abstract

Infertility is rising problem globally especially in highly-developed countries. Male factor for infertility is discovered in 50% of the cases that occasionally could be treated. The role of the general practitioner is very important as he/she is the first contact person in most of the cases. Gaining the trust of the patient is of crucial role. Knowing the possible pathology is making the diagnostic process faster and avoids unnecessary consultations and testing. The evaluation of every male patient should start with physical examination followed by a semen analysis as the main instrument. The treatment depends on the underlying condition and in the cases of unexplained infertility the couple is encouraged to continue with the unprotected intercourse for 1 more year.

Keywords: male infertility, general practice, general practitioner, management, outpatient care

Въведение

Инфертилитетът се дефинира като невъзможността на двойка да постигне зачеване при непротектиран полов контакт в продължение на 12 месеца. Всяка пета сексуално активна двойка има проблем като мъжкият фактор за инфертилитет е 50 %.

Семейните лекари имат водеща роля в ранното диагностициране и разрешаване на проблема. Ето защо е важно те да бъдат запознати с евентуалните причини и съвременните диагностични възможности. Правилният подход и сътрудничеството със съответния специалист, както и оказаната подкрепа от страна на общопрактикуващия лекар (ОПЛ), може да доведе до своевременно разрешаване на проблема. Според проучване, проведено във Великобритания пациентите оценят високо общопрактикуващите лекари, които са

запознати с инфертилитета и възможните начини за справяне с него [NICE 2013]. Според друго изследване проведено в Германия сред 242 мъже, личният лекар е вторият по честота търсен специалист, след уролога, за въпроси свързани с мъжки фактор за инфертилитет [Munster 2018].

Цел

Целта на представения материал е да повиши осведомеността на ОПЛ относно мъжкия инфертилитет, предполагаемите причини и възможностите за тяхното управление.

Материали и методи

Анализирани са множество пълнотекстови статии на английски език като се използвани медицински бази данни, базирани на доказателствата, електронни библиотеки с различни комбинации от ключови думи.

Резултати и обсъждане

Литературните обзори и комуникацията с колеги от общата медицинска практика показват, че иформираността не е на достатъчно високо ниво. От друга страна, общопрактикуващите лекари с познания в областта са дълбоко ценени. Изключително важно е те да се включват в подходящия момент и по адекватен начин да осигурят комфорт и спокойствие на двойката.

Инфертилитетът е сериозен проблем предимно във високо развитите страни. Дължи се на женски, мъжки фактори или комбинация от тях. Мъжкият фактор може да бъде в резултат на различни състояния, сред които са: анатомични и вродени аномалии, инфекции, травми, неоплазми, системни заболявания, излагане на токсини и антиспермални антитела. Като допълнителни рискови фактори могат да се считат тютюнопушене, употреба на алкохол или психотропни вещества, затлъстяване и възраст.

Оценката на мъжа трябва да бъде фокусирана върху определяне на проблема и анализ на потенциалните рискови фактори. Спечелването на доверието на пациента може да донесе допълнителна информация, която при други обстоятелства е възможно да остане несподелена. Понякога е необходима повече от една консултация за осигуряване на комфорта на пациента, поради което често се съветва партньорката да присъства на прегледа [Riches 2013].

Прегледът започва с щателно разпитване, като се обръща особено внимание на възрастта, анамнеза за предишни бременности, сексуална история, както за понесени травми и прекарани възпалителни заболявания, предходни оперативни интервенции. Придружаваща системна патология може да насочи към нарушение в еректилната или еякулаторната функция (например диабет, системна склероза, хипертония, психиатрични заболявания).

При физикалния преглед трябва да се обърне внимание на вторичните полови белези (недостатъчни окосмяване и гинекомастия - като показател за хипогонадизъм). Прегледът на скротума и неговото съдържимо може да постави диагнозата още при първата консултация (възпалителни заболявания на тестиса и неговия придатък, неоплазми, варикоцеле, задържане на тестиса). Изследването на пениса може да покаже вродени заболявания като тежки форми на епи-/хипо-спадия, изкривявания. При по-възрастни мъже е необходимо да се извърши преглед на простатата – дигитално ректално изследване в комбинация с простато специфичен антиген.

Следващата стъпка в уточняване причината за инфертилитета са лабораторните изследвания. Спермограмата е основният и понякога единственият необходим инструмент с

висока информативна стойност. Важно е да се каже на пациента изискването за получаване на качествена проба – абстиненция за 48-72 часа, ако е необходимо повтарянето на изследването – след 3 месеца (необходимото време за узряване на сперматозоидите). На таблица 1 са представени минималните спермални показатели според Европейската Асоциация по Урология.

Таблица 1 – Минимални спермални показатели според ЕАУ

Параметър	Долна граница
Обем на еякулата (mL)	1.5 (1.4-1.7)
Тотален брой сперматозоиди (10^6 /еякулат)	39 (33-46)
Концентрация на сперматозоиди (10^6 /mL)	15 (12-16)
Подвижност (PR + NP)	40 (38-42)
Прогресивно подвижни (PR, %)	32 (31-34)
Виталоност (живи спематозоиди, %)	58 (55-63)
Морфология (нормални форми, %)	4 (3.0-4.0)
Други параметри	
pH	> 7.2
Пероксидаза-положителни левкоцити (10^6 /mL)	< 1.0

При отклонение в спермограмата се налагат допълнителни изследвания. В случай на тотално отсъствие на сперматозоиди се предполага стоп в пътя на еякулата. При тератозооспермия се търси целенасочено за разширени вени или фактори, които са предпоставка за повишаване на скроталната температура. Олиго- или азооспермия насочват към хипогонадизъм. Лабораторните изследвания на тестостерон и фоликуло-стимулиращ хормон (FSH) (сутрешни проби между 6 и 9 часа) различават формите на хипогонадизъм. Високи стойности на FSH и ниски на тестостерон насочват към първичен хипогонадизъм. Ниски стойности на тестостерон и FSH показват вторичен хипогонадизъм. За допълнително уточняване на вторичния хипогонадизъм може да се изследват и пролактин, като при завишаване на стойностите му може да се търси проблем в хипоталамо-хипофизарната ос.

Изследването на туморните маркери Алфа-фетопротеин, Бета-човешки хорионгонадотропин и лактатдеhidрогенза е препоръчително при суспекция за неоплазма на тестисите. Трябва да се има предвид, че нормалните им стойности не отхвърлят диагнозата.

При инфертилитет дължащ се на инфекция е необходимо: микробиологично изследване на еякулат, уретрален секрет, специални изследвания за Chlamydia trachomatis- инфекция. Последната е от особено значение, тъй като в повечето случаи протича асимптоматично. Според проучване проведено в Мексико сред 100 мъже желаещи да станат донори на генетичен материал, при около 40% от тях е открита асимптоматична хламидийна инфекция [Jaramillo-Rangel 2012].

Лечението на мъжкия инфертилитет се базира на подлежащото заболяване, въпреки че в 40-50% от случаите се касае за идиопатични причини. При вродени заболявания, неоплазма, обструкция или варикоцеле се налага консултация със специалист уролог и оперативно лечение. При вторичен хипогонадизъм се предлага консултация с ендокринолог и последващо лечение. Според три малки рандомизирано контролирани проучвания приемът на антиоксиданти като цинк, витамин Е или L-карнитин повишава възможността за

зачеване [Showell 2011]. Когато се касае за идиопатичен инфертилитет, двойката се съветва да продължи с непротектирания полов контакт за още 1 година или се насочва към център за асистирана репродукция.

Задачите на общопрактикуващия лекар спрямо пациента с репродуктивни проблеми можем да обобщим както следва:

- Координиране на действията и взимане на навременни решения кога и към кого да насочи пациентът – уролог, ендокринолог, специалист по репродуктивно здраве
- Снемане на анамнеза и сексуална история от мъжа по начин, който е конфиденциален, съобразен с реакциите му и не е предубеден спрямо сексуалната му ориентация
- Разбиране, че проблемите на сексуалното здраве имат физическо, психологическо и социално измерение.
- Подбиране на правилните лабораторни изследвания и интерпретирането на тяхните резултати по начин, който ще спести време и ненужни действия.

Заклучение

Проблемът с мъжкия фактор за инфертилитет е значим за общата практика. Ролята на общопрактикуващия лекар е от голямо значение. Като първи контакт на мъжа, той трябва да се намеси по най-подходящия начин и в най-подходящия момент, като в същото време е необходимо действията да са адекватни и ограничени спрямо възможностите му. Особено внимание трябва да се обърне на анамнезата и физикалния преглед, тъй като до голяма степен те могат да поставят диагнозата. Лабораторните изследвания и в частност спермограмта, като основен диагностичен инструмент, показват друга възможна патология. Правилно поставената диагноза води до по-бързо разрешаване на проблема с мъжкия фактор за инфертилитет и дава допълнително време на двойката, като се избягват редица ненужни консултации и изследвания.

Библиография

1. American Urological Association Education and research- The evaluation of azoospermic male 2010
2. Balen A., Rutherford A. – Management of infertility – British medical journal 335, 608-611, 2007
3. European Association of Urology – Guidelines on male infertility 2020
4. Jaramillo-Rangel G., Gallegos-Avila M., Ramos B., Cuevas S. – The role of chlamydia trachomatis in male infertility, Book Chlamydia 2012
5. Karmen R. – Management of the infertile couple: an evidence based protocol –Reprod Biol Endocrinol 2010
6. National institute for Health and Clinical excellence : Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. 2013: 1-63
7. Münster E, Letzel S, Passet-Wittig J, Schneider N, Schuhrke B, Seufert R, Zier U Who is the gate keeper for treatment in a fertility clinic in Germany? -baseline results of a prospective cohort study (PinK study) BMC Pregnancy childbirth 2018
8. Riches N, Arora R – Primary care management of infertility , InnovAiT 7(1)L 5-13 2013
9. Showell M, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz M, Hart R – Antioxidants for male subfertility. Cochrane database Syst. rev. 2011

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**УЛЦЕРО-НЕКРОТИЧНА АНГИНА НА PLAUT – VINCENT,
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ**

**Милена Гулинац¹, Александър Иванов¹, Георги Иванов¹,
Стефан С. Консулов², Цветелина Великова³,
Иван Црънчев⁴, Симеон Личев⁵**

- 1. Катедра/Отделение по обща и клинична патология, Медицински Университет / УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив, България**
- 2. Катедра по УНГ болести, Медицински Университет / Университетска болница „КАСПЕЛА“, Пловдив, България**
- 3. Катедра по клинична имунология, Медицински Университет / Университетска болница Лозенец, София, България**
- 4. Катедра/Отделение по съдебна медицина и деонтология, Медицински Университет / УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив, България**
- 5. Клиника по пластично - възстановителна и естетична хирургия, УМБАЛ „Св.Георги“, Пловдив, България**

**NECROTIZING ULCERATIVE ANGINA
OF PLAUNT – VINCENT, CASE REPORT**
**Milena Gulinac¹, Alexander Ivanov¹, Georgi Ivanov¹,
Stefan S. Konsulov², Tsvetelina Velikova³,
Ivan Tsrnchev⁴, Simeon Lichev⁵**

- 1. Department of General and Clinical Pathology, Medical University of Plovdiv, Bulgaria/ University hospital “St. Geroge”, Plovdiv, Bulgaria**
- 2. Department of Ear, Nose and Throat disease, Medical Univeristy of Plovdiv/ University Hospital KASPELA, Plovdiv, Bulgaria**
- 3. Department of Clinical Immunology, Medical University of Sofia, Bulgaria/University Hospital Lozenetz, Sofia, Bulgaria**
- 4. Department of Forensic medicine and Deontology, Medical University of Plovdiv/ University Hospital “St. Geroge”, Plovdiv, Bulgaria**
- 5. Clinic of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, University Hospita “St. George”, Plovdiv, Bulgaria**

Абстракт

Ангината на Plaut – Vincent се отнася към остри некротизиращо - язвени лезии на устната лигавица и сливиците. За първи път болестта е описана от Plaut през 1894 г. и Vincent през 1896 г. Въпреки многобройни научни публикации и доклади още по време на Втората световна война, улцеро-некротичната ангина остава рядко срещано заболяване (под 1% от случаите с ангина) и диагностично предизвикателство за оториноларинголозите и патолозите. Често се наблюдава при млади хора, като спирохетите и фузиформните бактерии са най-често микроорганизмите, изолирани от лезиите на пациентите.

Представяме ви клиничен случай на 60 годишна пациентка с болки в гърлото и едностранни язвено-некротични промени по повърхността на тонзилата, покрита с лесно отделящи се псевдомембрани, при запазено добро общо състояние. На изпратения биопсичния материал се констатираха морфологични находки съпоставими с ангина на Plaut-Vincent.

Нашата цел е да сложим акцент върху клиничко-патологичните характеристики, диференциално-диагностичните трудности и диагностичните и терапевтичните подходи, дискутирани съобразно изводите от достъпните литературни данни на случай с това заболяване.

Abstract

Plaut-Vincent's angina refers to acute necrotizing ulcerative lesions of the oral mucosa and tonsils. The disease was first described by Plaut in 1894 and Vincent in 1896. Despite numerous scientific publications and reports during the Second World War, ulcero-necrotic angina remains a rare disease (less than 1% of cases of angina) and a diagnostic challenge for otolaryngologists and pathologists. It is common in young people, with spirochetes and fusiform bacteria being the most common microorganisms isolated from patients' lesions.

We present a clinical case of a 60-year-old patient with sore throat and unilateral ulcerative-necrotic changes on the surface of the tonsil, covered with easily detachable pseudomembranes, while maintaining good general condition. Morphological findings comparable to Plaut-Vincent's angina were found on the submitted biopsy material.

The purpose of this case report is to emphasize the clinical and pathological characteristics, differential diagnostic difficulties and diagnostic and therapeutic approaches, discussed according to the conclusions of the available literature data on cases of this disease.

KEYWORD: Acute necrotizing ulcerative angina; Plaut-Vincent's angina; Necrotizing ulcerative gingivitis.

Въведение

Улцеро-некротичната ангина на Плаут – Винсент представлява остро едностранно инфекциозно заболяване тонзилите, с бактериална етиология. Среща се по-често при мъже,, и най-често засяга възрастта между 20 и 30 години. Характеризира се с определена епидемичност и подчертана контагиозност. Обичайно патологичните промени обхващат едната от тонзилите и маргиналната гингива в изключително редки случаи – ларинкса и трахео-бронхиалното дърво.

Тази специфична форма на ангина е признат от векове. През Първата световна война ангината на Plaut-Vincent е била често наблюдавана сред военнослужещите, вероятно поради множество рискови фактори, включително лоша хигиена на устната кухина, силен психологически стрес и недохранване [1]. В днешни дни обаче се среща изключително рядко, под 1%, като единичните описани случаи са при пациенти с имунокомпрометирано състояние, особено такива със Синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН). Rowland, съобщават, че улцеро-некротичната ангина на Plaut-Vincent може да е първият признак на ХИВ инфекция. [1-3]

Ангината на Плаут – Винсент е най-често с бактериална етиология и представлява симбиотична инфекция между *Fusobacterium nucleatum* и *Treponema vincentii*. Предразполагащи фактори за възникване на заболяването са следните: тютюнопушене, лоша орална хигиена, локална травма стрес, хормонален дисбаланс и едохранване. [1,3,4]

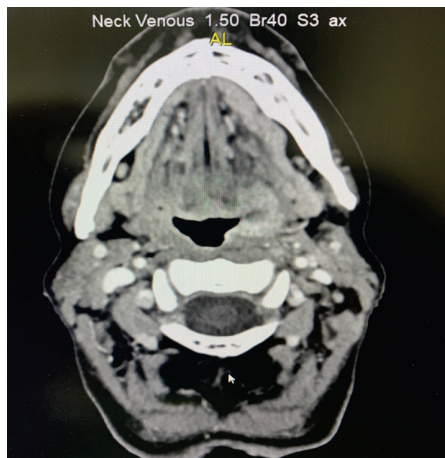
С този случай ние представяме диагностичен и диференциално диагностичен подход на това рядко срещано заболяване.

Клиничен случай

Представяме ви клиничен случай на 60 годишна пациентка, с анамнестични данни за болки и дискомфорт в гърлото и в областта на лявата тонзила, в продължение на около 30 дни, при запазено добро общо състояние. От общ физикален статус се установява: уголемена, хиперемирана лява тонзила, покрита с лесно отделящ се белезникав налеп.

На компютърен томограф (КТ) на шия – се визуализира лезия в лявата тонзила с аксиален размер 2.4/1.6 см с изоденсна плътност на нативно скениране и каптираща нееднородно контрастна материя по периферията, орофаринкса е леко стенозиран и дислоциран в дясно (Фиг. 1). Паротидните и субмандибуларните жлези за без патологични промени, щитовидната жлеза е симетрична и с заразен размери и денситет. Костни структури и меки тъкани – интактни. Бели дробове с нормални структури, без видими лезии.

При извършване на микробиологично изследване не се установи патоген.



Фигура 1. КТ на шия

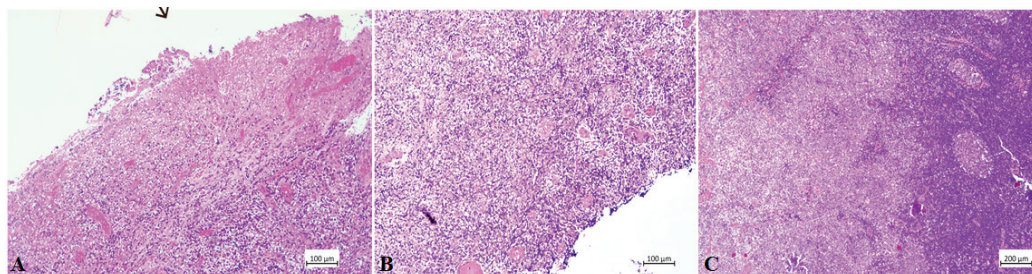


Фигура 2.

След консултация с УНГ лекар и извършените клинични, параклинични и образни изследвания пациентката се насочва за хоспитализация и оперативно лечение.

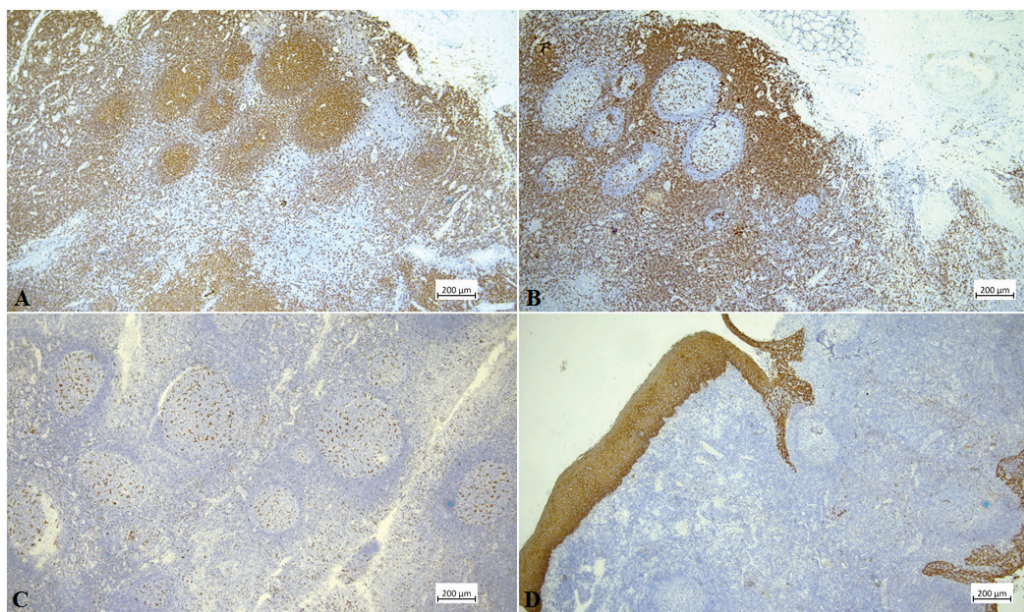
Макроскопско описание: Изпратеният биопсичен материал представлява тонзила с размери 2.5/1.5см с покрита с лесно отделящ се фибринозен налеп и дълбока язва. Язвата е с кратерообразен вид, с ясно очертани граници и меки надигнати ръбове и дъно. Язвена лезия ангажира почти цялата тонзила (Фиг. 2).

След извършеното серийно и обстойно **хистологично изследване** се констатираха морфологични промени съпоставими с ангина на Plaut-Vincent. (фиг. 3А-С).



Фигура 3. Дъно на язва представено от съзряваща грануляционна тъкан (Фиг. 3А и 3Б) покрито с фибринозно-гноен ексудат (Фиг.3А), (маркирано с →). На (Фиг.3С) е налице границата между дното на язвата и запазена тонзиларна тъкан. H&E, x100

На допълнително назначеното **имуннохистохимично (ИХХ) изследване** се установи липса на експресия за CD 20 -, CD 3-, CD 68- и CK AE1/AE3-, отхвърли категорично възможността да се касае за лимфопролиферативен процес и неопластичен процес от епителен произход (Фиг. 4А-Д).



Фигура 4. Положителна експресия за CD20 в нормалните В-клетъчни зони (Фиг.4А); за CD3 в нормалните Т-клетъчни зони (Фиг.4В); за макрофагeалния маркер CD 68, в макрофагите в нормалните зони (Фиг.4С); за макрофагeалния маркер CD 68, в макрофагите в язвените зони (Фиг.4Д).

герминативните центри (**Фиг.4С**) и СК AE1/AE3 в морфологично запазен многослоен плосък епител (**Фиг.4D**). *ИХХ, CD20, CD3, CD68, СК AE1/AE3 x 200*

Дискусия

Поставянето на диагнозата - улцеро-некротичната ангина на Plaut-Vincent трябва да се извършва на база на анамнестични данни за наличие на емоционален стрес, едностранност на процеса, което е отличителен белег за тази ангина, без или с леко изразена субфебрилна температура, клинично-обективното изследване - формирането на псевдомембрана може да бъде вторична диагностична характеристика [1,5]; микробиологичното изследване и не на последно място патоморфологично изследване.

Психологическият стрес, като най-чест предразполагащ фактор за развитието на тази ангина, променя не само имунния отговор, но и поведението и настроението на пациента, което води до неадекватна устна хигиена, недохранване или увеличена консумация на тютюн [1,5,8]. По отношение на лошата диета, намаляването на хранителните протеини води до увеличаване в концентрация на хистамин и това води до хиперемия и повишена пропускливост на капилярите и намален хемотаксис на полиморфонуклеарни левкоцити [1].

Тъй като улцеро-некротичната ангина в най-голям брой от случаите е бактериално-асоциирано заболяване, но изолиране на сапрофитни патогени биха могли да се открият и при здрави индивиди, в такъв случаи, използването на микробиологично изследване не предоставя подходяща диагностична информация [5,6], какъвто е случаи и при нас.

Съобщава се също, че при ангина на Plaut-Vincent се наблюдават системни признаци и симптоми като лимфаденопатия, фебрилитет и тежко общо състояние на пациента [1,6,7] Лимфаденопатията обаче е рядка находка, наличие на което, вероятно е свързано с напреднали случаи протичащи значително по-тежко [1]. Типичното клинично протичане с първичните и вторичните диганостични характеристики на улцеро-некротичната ангина на Plaut-Vincent е винаги съпроводено с патогномонична хистопатологична картина.

Диференциалната диганоза се прави главно с някои вирусни инфекции като инфекциозна мононуклеоза, с бактериални инфекции като гонококови или стрептококови, а също така и с дифтерия, както и лимфопролиферативни процеси и неопластични заболявания, най-често от епителен произход (плоскоклетъчен карцином).

Лечението на улцеро-некротичната ангина трябва да се извършва по-етапно, като първия етап е контрол на прерасполагащите фактори, последвано от щателно почистване на оралната кухина чрез оксидиращи средства по форма на разтвори за изплакване, след което да се прилага системна антибиотична терапия според изолирания микроорганизъм и направената антибиограма [1]. Локално прилагане на антимикробни средства не се препоръчват поради големия брой бактерии, присъстващи в тъканите, където местното приложеното лекарство няма да може да постигне адекватни концентрации [8]. Антимикотични средства са особено показани при имуносупресирани пациенти, които се подлагат на антибиотична терапия [9]. В случаите, като нашия, при които по-горе приложеният терапевтичен подход не води до подобряване на състоянието на пациента, се налага тонзилектомия и хистологично изследване на материал [1,8,9].

Заклучение

Представеният клиничен случай има за цел да запознае медицинските специалисти от редица клинични специалности с този значително рядък тип патология на оралната кухина, чието

правилно познаване и отдиференциране е пряко свързано с адекватното му лечение и благоприятния изход от заболяването. Познаването на причинителите на заболяването и на свързаните с него рискови фактори, на анамнестичните признаци, характерни за заболяването, и същността на патоморфологичните изяви и на клиничните им прояви, както и съвременните тенденции в неговото лечение, са ключови при правилното диагностициране и определянето на терапията, а също и за ограничаване на въздействието на рисковите фактори, способстващи неговото развитие.

Corresponding author: Milena Gulinac, MD, Department of General and Clinical pathology, Medical University of Plovdiv, Bulgaria, Bul. Vasil Aprilov 15A, E-mail: mgulinac@hotmail.com

Библиография

- [1]. Malek R, Gharibi A, Khlil N, Kissa J. Necrotizing Ulcerative Gingivitis. *Contemp Clin Dent*. 2017;8(3):496-500. doi:10.4103/ccd.ccd_1181_16
- [2]. Rowland RW. Necrotizing ulcerative gingivitis. *Ann Periodontol*. 1999;4:65–73.
- [3]. Hu J, Kent P, Lennon JM, Logan LK. Acute necrotising ulcerative gingivitis in an immunocompromised young adult. *BMJ Case Rep* 2015. 2015 pii: Bcr2015211092.
- [4]. Atout RN, Todescan S. Managing patients with necrotizing ulcerative gingivitis. *J Can Dent Assoc*. 2013;79:d46.
- [5]. Folayan MO. The epidemiology, etiology, and pathophysiology of acute necrotizing ulcerative gingivitis associated with malnutrition. *J Contemp Dent Pract*. 2004;5:28–41.
- [6]. Loesche WJ, Syed SA, Laughon BE, Stoll J. The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol*. 1982;53:223–30.
- [7]. Khademi F ; Aryan E, Vincent's Angina in a 17-Year Old Girl With Emotional Stress: A Case Report. *Arch Clin Infect Dis*. 2015 July; 10(3): e23292
- [8]. Herrera D, Alonso B, de Arriba L, Santa Cruz I, Serrano C, Sanz M. Acute periodontal lesions. *Periodontol* 2000. 2014;65:149–77
- [9]. Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Pérez A. Enfermedades periodontales necrosantes. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004;9 Suppl:S108–19.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**ОЦЕНКА НА ДИХАТЕЛНИТЕ СИМПТОМИ И
ТЮТЮНОПУШЕНЕТО ПРИ СКИНИНГ ЗА ХОББ
Филип Щерев ¹, Боян Нончев ², Станислав Къртев ³**

- 1- Катедра по Пневмология и фтизиатрия, Медицински факултет,
Медицински университет- Пловдив; УМБАЛ „Св. Георги”- Пловдив**
**2- Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински
университет- Пловдив; УМБАЛ „Каспела”- Пловдив**
**3- Катедра по Пневмология и фтизиатрия, Медицински факултет,
Медицински университет- Пловдив; УМБАЛ „Каспела”- Пловдив**

**EVALUATION OF RESPIRATORY SYMPTOMS AND
SMOKING IN SCREENING FOR COPD**

Filip Shterev ¹, Boyan Nonchev ², Stanislav Kartev ³

- 1- Department of Pneumology and Phthisiatrics, Medical Faculty,
Medical University of Plovdiv; UMHAT „St. George”- Plovdiv**
**2- Department of Endocrinology, Medical Faculty,
Medical University of Plovdiv; UMHAT „Kaspela”- Plovdiv**
**3- Department of Pneumology and Phthisiatrics, Medical Faculty,
Medical University of Plovdiv; UMHAT „Kaspela”- Plovdiv**

Abstract

Introduction: According to the ATS / ERS criteria in 2004, the diagnosis of COPD should be considered in any patient who has the following symptoms: cough, sputum, dyspnea or history of exposure to risk factors for the disease. Aim: Evaluation of symptoms, smoking habits and spirometry results for early diagnosis of COPD. Methods: Questionnaire and spirometry study among 520 adults. Results: The present research has found 49 patients with undiagnosed COPD(9,4%),nearly 1/3 among which are non-smokers. While evaluating each of the symptoms as follows-chronic cough, sputum and dyspnea we revealed a significant difference in the distribution between the group with patients with undiagnosed COPD and the one with normal pulmonary ventilation. 69 % of the adults in the group with COPD report of chronic cough,while in the other group the patients with this symptom are 28 %. 5,9% of the interviewed with normal spirometry results report of chronic excretion of sputum, while the patients with obstructive ventilatory defect who have the same symptom are 36,7%. In the group with newly diagnosed COPD 44,9% of them report of shortness of breath described in a different way compared to the healthy ones with the symptoms who are 21,3%. Conclusion: The questionnaire for evaluating the symptoms and smoking habits is not a reliable source for early diagnosis of COPD.

Keywords: respiratory symptoms, COPD, screening

Въведение: Според GOLD 2020, хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е често срещана предотвратима и лечима болест, характеризираща се с персистиращи респираторни симптоми и ограничение на въздушния поток, водещо до патологична промяна на въздухоносните пътища и/или алвеолите, което обикновено е причинено от сигнификантна експозиция на вредни частици или газове или под влияние на вътрешни фактори, включително аномалии в развитието на белите дробове. Значими придружаващи болести може да имат въздействие върху развитието на болеста и смъртността.

Според ATS/ERS критериите от 2004 г., диагнозата ХОББ трябва да се има предвид при всеки пациент, който има следните симптоми: кашлица, отделяне на храчки или диспнея или анамнеза за излагане на рискови за заболяването фактори. Диагнозата изисква спирометрия като постбронходилататорното съотношение $\text{FEV}_1/\text{ФВК} < 0,7$ потвърждава наличието на ограничение на въздушния поток, което не е напълно обратимо.

Цел и задачи: Да се изследват симптомите, тютюнопушенето и спирометричните показатели за ранна диагностика на ХОББ.

Методи: За събиране на информацията бяха използвани анкетен метод, метод на интервю, а за обработка на информацията параметрични, непараметрични и графични методи. Спирометричните изследвания бяха извършени с портативен спирометър MIR 010 Spirolab II (Италия). Методиката на извършване на спирометричното изследване е според ATS/NHLBI, 2003- Consensus statement on measurements of lung volumes in humans. Изчисленията бяха направени с помощта на MS Excel 2010, R-statistics (www.r-project.org) и програмен пакет SPSS-v18.

Характеристика на контингента: В проучването бяха включени общо 520 възрастни от 20 до 69 годишна възраст като половата структура на контингента е представена от $51,35 \pm 2,19\%$ мъже и $48,65 \pm 2,19\%$ жени. Проведената съпоставка с критерия за нормално разпределение потвърждава нулевата хипотеза, т.е. не съществува различие в броя на единиците за наблюдение между двата пола- $P > 0,05$ ($u = 0,84$).

Резултати и обсъждане:

1. Спирометрична оценка на новооткритите случаи с ХОББ:

Общо случаи с вентилаторно нарушение- 56 души ($10,77 \pm 1,36\%$):

- Обструктивен тип вентилаторно нарушение- 43 души ($8,27 \pm 1,21\%$)

- Смесен тип вентилаторно нарушение- 6 души ($1,15 \pm 0,47\%$)

- Рестриктивен тип вентилаторно нарушение- 7 души ($1,35 \pm 0,51\%$)

Общо случаи с ХОББ- 49 души ($9,42 \pm 1,28\%$):

- I стадий- 24 души ($48,98 \pm 7,14\%$)

- II стадий- 22 души ($44,90 \pm 7,11\%$)

- III стадий- 2 души ($4,08 \pm 2,83\%$)

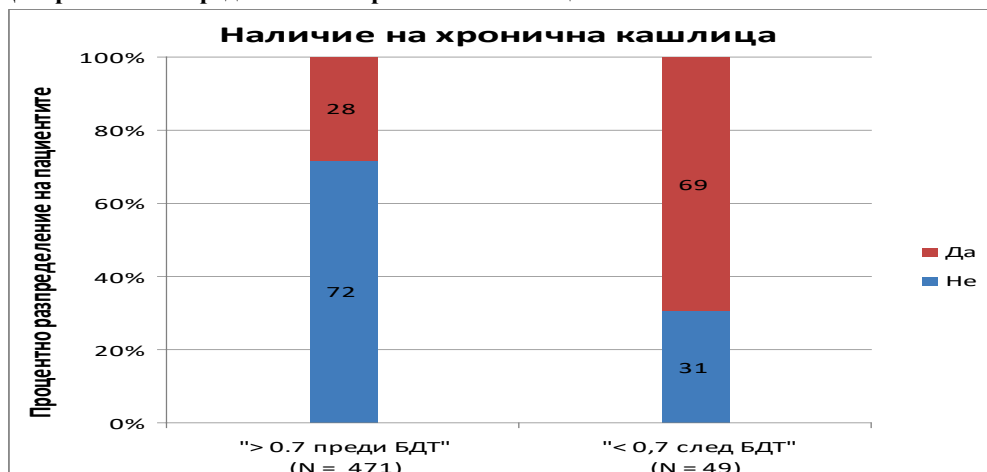
- IV стадий- 1 човек ($2,04 \pm 2,02\%$)

2. Оценка на дихателните симптоми при новооткрита ХОББ.

Оценявайки симптома хронична кашлица и връзката му с бронхиалната обструкция, се откри значима разлика. В групата с новооткрита бронхиална обструкция $16,3\%$ съобщават за ежедневна кашлица, $6,1\%$ кашлят често през деня, 2% рядко нощем и $44,9\%$ кашлят понякога. Тези проценти в групата без обструкция е съответно 3% , $1,7\%$, $1,5\%$ и $22,3\%$.

При групирането на отговорите, описващи наличието на хронична кашлица, се потвърждава статистически значимата разлика- $P = 5,48 \times 10^{-9}$. 69% от възрастните в групата с ХОББ съобщават за хронична кашлица, докато в другата група- 28% . (Диаграма 1)

Диаграма 1. Разпределение по хронична кашлица и ФЕО1/ФВК

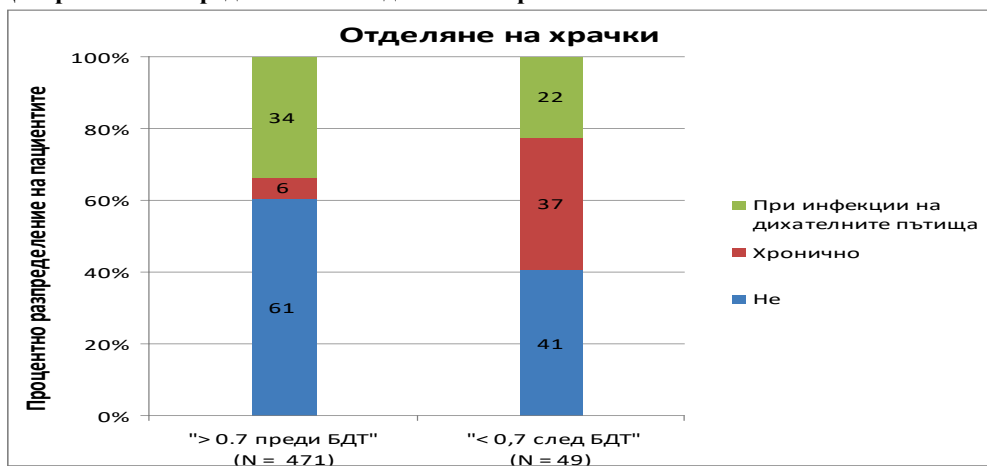


Интерес представлява фактът, че близо 1/3 от новодиагностицираните не съобщават за хронична кашлица. Използвайки този симптом за определяне нуждата от спирометрия, ще пропуснем значителна част от пациентите със заболяване.

Много автори предлагат провеждане на скринингово изследване за ранна диагностика на ХОББ само при пушачи или провеждане на спирометрично изследване при пациенти с респираторни симптоми. При разпределението по симптома кашлица и обструктивно вентилаторно нарушение при непушачи се оказва, че 40% от тези с новооткрита ХОББ нямат хронична кашлица. При това разпределение се открива статистически значима разлика- $\chi^2=11,18$; $P<0,05$.

При оценката на втория изследван симптом- отделяне на храчки, също се откри статистически различия в разпределението- $P=4,67E-12$. Хронично отделяне на храчки съобщават 5,9% от анкетираните с нормална спирометрия и 36,7% от тези с обструктивен вентилаторен дефект. В групата с новодиагностицирано заболяване 40,8% от изследваните не съобщават за симптома хронична кашлица. Разчитайки само на този симптом чрез попълването на въпросник, също ще доведе до пропуск в диагнозата ХОББ. (Диаграма 2)

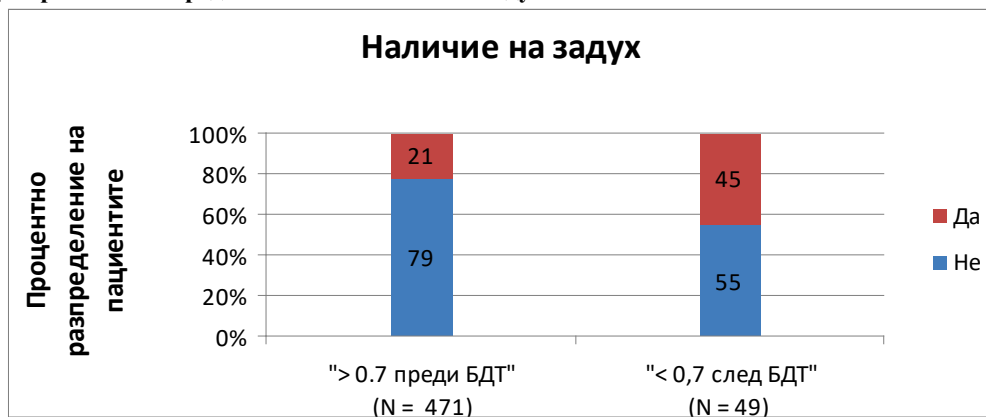
Диаграма 2. Разпределение по отделяне на храчки и ФЕО1/ФВК



При разпределението по симптома отделяне на хрчки и обструктивно вентилаторно нарушение при непушачи се оказва, че 9 души или 60% от тези с новооткрита ХОББ нямат хронична експекторация. При това разпределение не се открива статистически значима разлика- $\chi^2=5,87$; $P>0,05$.

При оценката на третия изследван симптом- наличие на задух, също се откриха статистически различия в разпределението- $P<0,001$. Най-голямо различие се наблюдава при описанието на задуха като прогресиращ във времето- при 16,3% от анкетираните с вентилаторно нарушение в сравнение с другата група- 2,1% и описан като недостиг на въздух- при 14,3% от анкетираните с обструктивно вентилаторно нарушение в сравнение с тези без такова- 4,2%.

Диаграма 3. Разпределение по наличие на задух и ФЕО1/ФВК



При групиране на различните описания на симптома задух в опростеното – да или не, се запазва статистически значимата разлика- $P=2,36E-04$. Тук отново се забелязва, че е голям относителният дял на изследваните, които нямат недостиг на въздух, а имат заболяване. Този дял е най-висок в сравнение с изследваните други два симптома- 55%. (Диаграма 3)

При разпределението по симптома задух и обструктивно вентилаторно нарушение при непушачи се оказва, че 53,3% от тези с новооткрита ХОББ нямат задух. При това разпределение се открива статистически значима разлика- $\chi^2=34,78$; $P<0,001$.

В Националната програма за ранно откриване и превенция на ХОББ в Полша, нито един от новооткритите с ХОББ не е имал консултация със семейния лекар за своите дихателни проблеми (13). В холандското проучване DIMCA (11) със симптоми или признаци на обструктивна болест на дихателните пътища по време на скрининг са били малко над половината от включените, като при 66% от съгласилите се да продължат в програмата се е доказало чрез спирометрия обструктивно нарушение в ранен стадий. Други автори в скрининг също установяват, че около 50% от общата популация има респираторни симптоми или признаци на обструктивно заболяване на дихателните пътища (3). В друго проучване Vandevoorde et al. (12) заключават, че от респираторните симптоми хриповете са били единственият сигнификантно по-чест симптом при пациенти с ХОББ, отколкото при пациенти без ХОББ. Според Geijer et al. (2) разпространението на пушачите с кашлица в GOLD стадий I и II е по-високо, отколкото на пушачите без кашлица, съответно 37% в сравнение с 23% и 10% срещу 2%. Според други изследователи недиагностицираната група от пациенти с ХОББ са имали по-малък процент с респираторни симптоми, отколкото вече диагностицираните пациенти- 88,9% срещу 54,8% (8). European Community Respiratory Health Survey установява, че разпространението на хронични симптоми без обструкция не е сигнификантно свързано с разпространението на ХОББ стадий I, като се има предвид, че

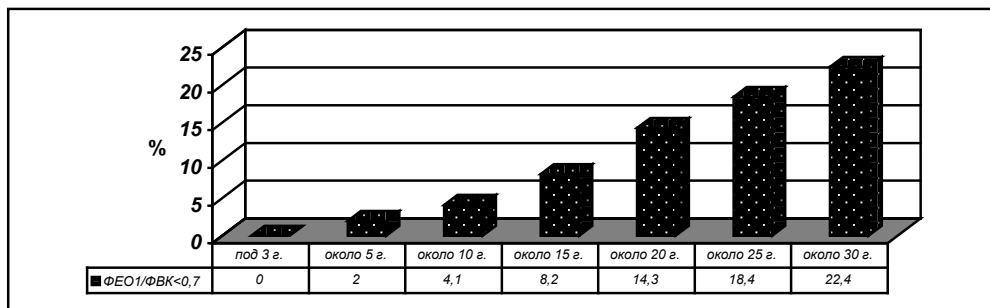
етапи I и II-III са само умерено свързани. Сред пациентите с обструкция, едва 32,4% са симптоматични (1). Stav and Raz (10) съобщават хроничната продуктивна кашлица като единствен симптом, намерен при 20% от скринираните с ХОББ стадий I по GOLD. Резултатите от анализа на Miedinger et al. (5) показват, че 58% от скринираните хора са имали най-малко един актуален симптом- кашлица, хракки или диспнея. Не е имало разлика в белодробната функция при пациентите, отговорили „да” или „не” на въпросите за наличие на симптоми. Симптомите на кашлица, хракки и задух са разпределени сравнително равномерно в населението, независимо от наличието и тежестта на ограничаване на въздушния поток, като асимптоматичните вероятно еднакво се представят с ограничение на въздушния поток, подобно на симптоматичните. Само умерена до тежка диспнея показва по-висока честота при пациенти с много тежко ограничение на въздушния поток. Minas et al. (6) установяват, че диагнозата ХОББ е асоциирана с наличието на симптоми- кашлица, задух и хрипове. Промениливи, свързани с новодиагностицираната ХОББ, са били по-младата възраст и липсата на хронична кашлица. Въз основа на отговорите от въпросника, дадени от подгрупата на пациенти с ХОББ, Sichletidis et al. (9) установяват, че 23,4% не са имали кашлица, 40,5% са имали хракки при липса на настинка, а 64% са имали чести или случайни хрипове. При изследване на разпространението на ХОББ в Китай авторите съобщават, че 35,3% от новодиагностицираните са асимптоматични, а 64,7% от тях не са имали съпътстващи заболявания. Сигнификантно повече асимптоматични пациенти са недиагностицирани в сравнение със симптоматичните пациенти- 91,9% срещу 54,3% (7). Hill et al. (4) докладват, че клиничните характеристики не се различават между пациенти с недиагностицирана ХОББ и тези без заболяването, въпреки че първата група отчита по-малко респираторни симптоми, отколкото тези с правилно диагностицирана хронична обструктивна белодробна болест.

3. Оценка на тютюнопушенето при новооткрита ХОББ.

Тютюнопушенето се счита за основния рисков фактор за настъпването и прогресирането на ХОББ. При нашите наблюдения се установи статистически значима разлика в разпределението по изпушени цигари на ден и съотношението ФЕО1/ФВК. В групата с посоченото съотношение $<0,7$ се наблюдава, че 69,4% са пушачи, а в групата с ФЕО1/ФВК $>0,7$ процентът на пушачите е 49,7%. Близко 1/3 (30,6%) от възрастните с новооткрита необратима обструкция са непушачи. Различия се откриват и при пушенето на около 20 цигари на ден и между 20 и 40 цигари на ден- в групата с нормална спирометрия разпределението е съответно 15,7% и 5,1%, а в групата с вентилаторен дефект- 26,5% и 14,3%. Тоест, по-интензивното пушене се асоциира с по-голям риск за развитие на необратим обструктивен вентилаторен дефект.

При анкетираните с пушене под 3 години не се откри нито един с вентилаторно нарушение. С покачване на годините тютюнопушене, нараства и дялът на откритите случаи с ФЕО1/ФВК $<0,7$. При пушене около 5 години- 2,0%, около 10 години- 4,1%, около 15 години- 8,2%, около 20 години- 14,3%, около 25 години- 18,4%, около и над 30 години- 22,4%. (Диаграма 4)

Диаграма 4. Разпределение по продължителност на пушене при пациентите с ХОББ



При осъществения анализ на зависимостта между продължителност на тютюнопушене и съотношението ФЕО1/ФВК също открихме статистически значима разлика- $P < 0,001$.

При анализиране на получените резултати установихме, че само сред пушачите 12,69% са тези с новодиагностициран ХОББ, а при непушачите този процент е 5,95%.

Изводи:

1. Чрез скрининговата спирометрия се откриват близо 10% недиагностицирани възрастни с ХОББ.
2. Тютюнопушенето е основен рисков фактор за развитие на ХОББ, но скринингова спирометрия се налага да се прави и при непушачите.
3. Симптоми като хронична кашлица, отделяне на храчки и задух се асоциират с тютюнопушене и ХОББ.
4. Използването на въпросник със симптоми за ранно доказване на ХОББ може успешно да насочи към диагнозата, но над 1/3 от случаите ще бъдат пропуснати.

Литература:

1. De Marco, R, Accordini S, Cerveri I et al., for the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59: 120–125.
2. Geijer RMM, Sachs APE, Hoes AW, Salomé PL, Lammers J-WJ, Verheij TJ. Prevalence of undetected persistent airflow obstruction in male smokers 40–65 years old. *Family Practice*. 2005;22:485–489.
3. Gulsvik A. Prevalence and manifestations of obstructive lung disease in the city of Oslo. *Scand J Resp Dis* 1979; 60: 286–296.
4. Hill K, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010;182(7): 673–678.
5. Miedinger D, Linz A, Praehauser C, Chhajed PN, Buess C, Török SS, Bucher HC, Tamm M, Leuppi JD. Patient-reported respiratory symptoms and prebronchodilator airflow limitation among smokers in Switzerland. *Primary Care Respiratory Journal* 2010; 19(2): 163–169.
6. Minas M, et al. COPD prevalence and the differences between newly and previously diagnosed COPD patients in a spirometry program. *Primary Care Respiratory Journal* (2010); 19(4): 363–370.
7. Ming LU et al. Asymptomatic patients of chronic obstructive pulmonary disease in China. *Chin Med J* 2010;123(12):1494–1499.
8. Nascimento OA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in São Paulo (Brazil). Results of the PLATINO Study. *Braz J Med Biol Res*, 2007, Volume 40(7) 887–895.
9. Sichletidis L, et al. A combination of the IPAG questionnaire and PiKo-6® flow meter is a valuable screening tool for COPD in the primary care setting. *Prim Care Respir J* 2011; 20(2): 184–189.
10. Stav D and Raz M. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease among Smokers Aged 45 and Up in Israel. *IMAJ* 2007;9: 800–802.
11. Van den Boom G, van Schayck CP, Rutten-van Molken MP, et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population, Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1730–1738.
12. Vandewoerde J, Verbanck S, Gijssels L, et al. Early detection of COPD: a case finding study in general practice. *Respir Med* 2007;101(3):525–30.
13. Zielinski J, Bednarek M, Gorecka D, et al. Increasing COPD awareness. *Eur Respir J* 2006;27:833–52.

**ОКУЛТЕН ДИФЕРЕНЦИРАН ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ –
КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ**

^{1,5}Боян Нончев; ²Росен Димов; ³Емилия Чонова;
⁵Антоанета Аргатска; ⁵Мария Митева; ⁴Владимир Данев;
⁶Филип Щерев; ¹Елена Чобанкова

¹Клиника по ендокринология УМБАЛ “Каспела”,
²Клиника по хирургия УМБАЛ “Каспела”,
³Отделение по патология УМБАЛ “Каспела”,
⁴Катедра по патология; ⁵Катедра по ендокринология,
⁶Първа Катедра по вътр. болести; секция по пневмология фтизиатрия;
Медицински Факултет; Медицински Университет Пловдив;

**OCCULT DIFFERENTIATED THYROID
CANCER - A CASE REPORT**

^{1,5}Boyan Nonchev; ²Rosen Dimov; ³Emilia Chonova;
⁵Antoaneta Argatska; ⁵Maria Miteva; ⁴Vladimir Danev;
⁶Philip Shterev; ¹Elena Chobankova

¹ Clinic of Endocrinology, Kaspela University Hospital,
² Clinic of Surgery, Kaspela University Hospital,
³Department of Pathology, Kaspela University Hospital, ⁴Department of
Pathology; ⁵Department of Endocrinology, ⁶First Department of Internal
Diseases; section of pneumology and phthisiatrics;
Medical Faculty; Medical University - Plovdiv;

Abstract

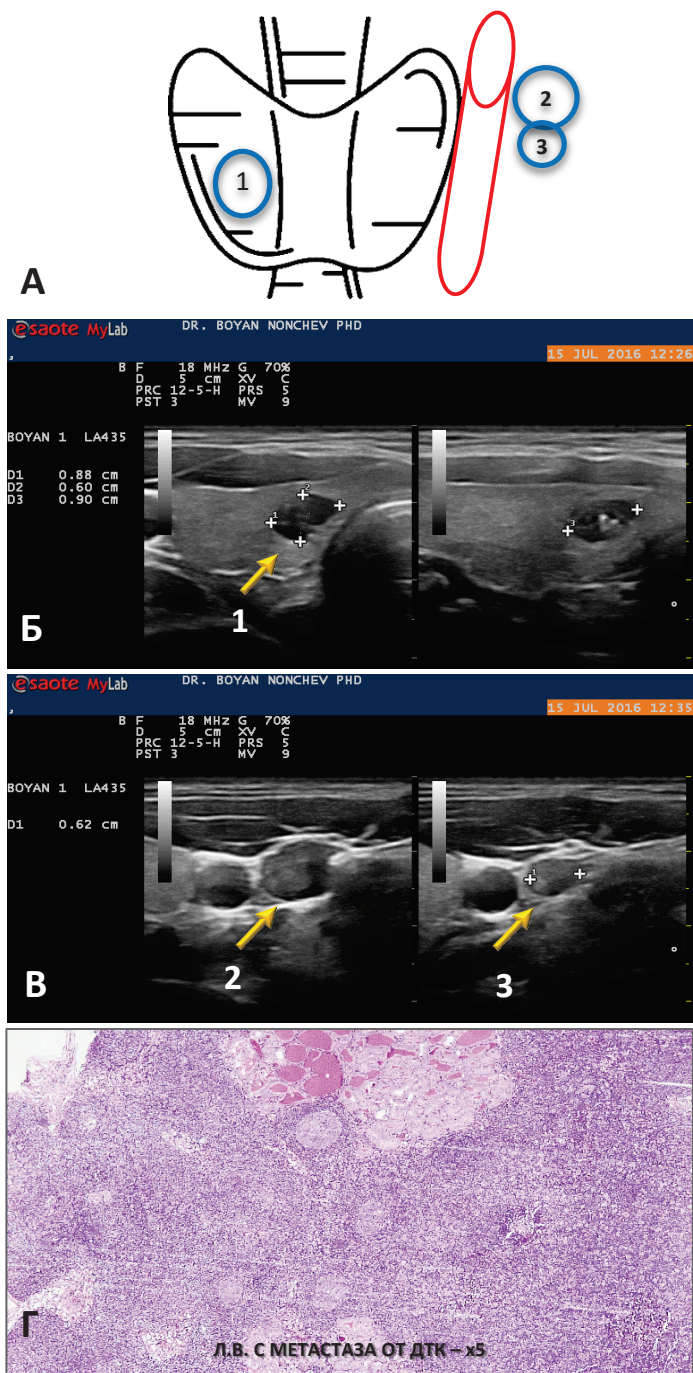
The term "occult thyroid cancers" includes various clinical situations related to the manifestation and diagnosis of thyroid cancers (TC). These are most often TCs with clinically significant metastases, in which the primary tumor is not visualized by routine methods and is often not detected by histological analysis after surgical treatment. We present a clinical case of a 39 year old male with a low-risk nodule in the right thyroid lobe found on ultrasound examination and pathological lymph nodes in the left lateral neck. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid formation did not reveal cytological evidence of malignancy. Lymph node biopsy showed metastatic cellular features, and the extremely high levels of thyroglobulin in the biopsy needle washout confirmed the thyroid origin of the process. Surgical treatment was performed - thyroidectomy with lymphatic dissection of the affected cervical region. Lymph node metastases from papillary TC were confirmed, but careful histological analysis of the removed thyroid tissue did not detect a primary tumor in the thyroid gland. The presented clinical case reveals a rare

manifestation with high metastatic potential of a common disease - differentiated TC. It is essential to find reliable clinical and molecular markers to identify this small group of TCs with aggressive biological behavior.

Keywords: thyroid cancer; fine-needle aspiration biopsy

Терминът „окултни тиреоидни карциноми“ (ОТК) обединява различни клинични ситуации свързани с манифестацията и диагностиката на карциномите на щитовидната жлеза (ТК). Съществуват 4 категории ОТК. Първата категория включва случайно открити ТК след тиреоидектомия по повод доброкачествени заболявания или при аутопсия. Във втората категория попадат инцидентно установени при образни изследвания и уточнени чрез тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) микрокарциноми. Третата категория са ТК с клинично значими метастази, при които първичният тумор не се визуализира с рутинните методи, а се открива при хистологичен анализ след хирургично лечение. Към четвъртата категория се причисляват ТК локализиращи в ектопична тиреоидна тъкан, които причиняват клинични симптоми или видими ехографски метастази. ОТК се срещат изключително рядко, но диагностиката и лечението им е предизвикателство в ендокринологичната практика.

Представяме клиничен случай на мъж на 39г. с оплаквания от сърцебиене, във връзка с което е насочен към ендокринолог за оценка на тиреоидната функция. Пациентът бе клинично и хормонално еутиреоиден (ТСХ – 1,18; FT4 - 13,97). Ултразвуковото изследване на шийна област установи: нормален ехографски образ на паренхима на щитовидната жлеза (ЩЖ) в съчетание със солидно-кистозен възел с диаметър 8 мм в десен тиреоиден лоб без рискови белези (фиг. 1; Б). При оглед на ляв латерален шиен компартимент ниво 3 се визуализира окръглена формация с характеристика на патологичен лимфен възел - липса на хилус, окръглена форма, повишена ехогенност (фиг. 1; Б). Каудално и допирателно до него, се визуализира втори л.в. с подобни структурни х-ки (фиг. 1; Б). Пациентът бе насочен за биопсия. Извършена бе ТАБ с цитологична оценка на възела в десен лоб и описаните патологични л.в. в ляв компартимент с изследване на тиреоглобулин в смив от биопсичната игла. Цитологичният анализ установи: материал от възел в десен тиреоиден лоб - в обилно количество колоид и малко периферна кръв се намира оскъдно количество тиреоцити, предимно като дисоциирани, мономорфни, голи ядра. Попада се на малки групи мономорфни тиреоцити с фоликуларно подреждане. Находката насочва към бенигна лезия на щитовидната жлеза; материал от патологичен лимфен възел в нив 3 в ляво - в периферна кръв без наличие на колоид се намира необилно количество мономорфни епителни клетки, наподобяващи тиреоцити. Налице са малко макрофаги. Картината не дава данни за клетъчна пролиферация. Липсват както колоид, така и лимфоцити. За диагностицирането ѝ е необходимо хистологично изследване. Отчетени бяха екстремни стойности на тиреоглобулин в смив от биопсичната игла – 2353 ng/ml – във връзка с което се наблюдава метастаза от диференциран тиреоиден карцином. Пациентът бе насочен за хирургично лечение. Проведена бе тиреоидектомия и лимфна дисекция на централен и ляв латерален шиен компартимент.



Фиг 1.

- А) схематично представяне на ехографските находки
 Б) десен тиреоиден лоб – напречен и надлъжен срез
 В) ляв латерален шиен компартимент – ниво 3
 Г) хистологичен анализ – метастатичен лимфен възел

Хистологичен резултат: материали от десен и ляв тироиден лоб: нодозна колоидна струма. Материал от лимфни възли: III-то ниво в ляво - два броя с метастази от папиларен тироиден карцином (фиг 1; Г). Лимфни възли от ниво IIА; IIВ; VА; VВ; VI – без данни за метастатичен ангажимент. Следоперативно при пациента бе проведена радиойодаблация и супресивно лечение с левотироксин.

Обсъждане: Касае се за пациент с окултен тироиден карцином - лимфни метастази от диференциран ТК без данни за първичен тумор в ЩЖ. Представеният случай разкрива рядка презентация с висок метастатичен потенциал на често срещано в наши дни заболяване – папиларен тироиден микрокарцином. Поради казуистичния вариант на протичане, понастоящем липсват епидемиологични данни за честотата на ОТК. Прегледът на литературата предоставя оскъден брой публикации най-вече върху данните на единични клинични случаи (Bin Xu, 2017; Yamashita, 2020, Boucek, 2009). Единствено в ретроспективен анализ на Ito и сътр. са докладвани 17 (0.3%) случая на ОТК от общо 4500 пациенти с папиларен карцином на ЩЖ преминали през центъра за 14 годишен период (Ito, 2008). Мнозинството от засегнатите лица са от женски пол, средна възраст 63 години, с локализация на метастазите главно в латерален шийен компартимент. Регистрираните лимфни метастази са предимно големи палпируеми формации с максимален диаметър над 2,5 см. Възниква въпросът: ОТК, които метастазират на съвсем ранен етап и папиларните карциноми с „обичайни“ характеристики и протичане, при които шансът за разпространение се увеличава след по-значително увеличаване на размера едни и същи заболявания ли са и има ли диагностични инструменти за прогноза на биологичното поведение. Надежди се възлагат на изследването на молекулярни маркери, но към момента не са установени конфигурации осигуряващи прецизна оценка на метастатичния потенциал. Недостатък е също и високата им цена. Предварителни данни в тази насока публикуват Bin Xu и сътр., които установяват, че BRAF V600E мутации се срещат в 2/3 от пациентите с ОТК (Xu, 2017). Други изследователи посочват, че BRAF положителните тумори са по – склонни да метастазират.

Прогнозата на заболяването е важен елемент от дискусията с пациента. Подобно на неметастатичните форми на ТК и тук тя е добра, поне според данните на Ito и сътр - нито един пациент не е загинал в хода на проследяването (Ito, 2008).

Зключение: Регистрирането на случаи с ОТК потвърждава необходимостта от „независима“ диференциално-диагностична оценка на шийните лимфни възли дори при липсата на рискови формации в щитовидната жлеза. От съществено значение е намирането на надеждни клинични и молекулярни маркери за идентифициране на тази малка група ТК с агресивно биологично поведение. Дотогава – нашият подход в диагностиката и лечението на малигнените тироидни тумори ще са базира на консенсусните препоръки и собствения опит с допълнителен акцент на внимание за възможно наличие и на ОТК.

1. Yasuhiro Ito, Mitsuyoshi Hirokawa, Mitsuhiro Fukushima, et al . Occult papillary thyroid carcinoma: diagnostic and clinical implications in the era of routine ultrasonography World J Surg 2008 Sep;32(9):1955-60.
2. Bin Xu, Theresa Scognamiglio, Perry R Cohen et al. Metastatic thyroid carcinoma without identifiable primary tumor within the thyroid gland: a retrospective study of a rare phenomenon. Hum Pathol 2017 Jul;65:133-139.
3. Gai Yamashita, Takahito Kondo, Akira Okimura, et al Occult Papillary Thyroid Carcinoma without Detection of the Primary Tumor on Preoperative Ultrasonography or Postoperative Pathological Examination: A Case Report 2020 Feb 11;13(1):105-112.
4. J Boucek 1, J Kastner, J Skrivan, et al Occult thyroid carcinoma. Acta Otorhinolaryngol Ital 2009 Dec;29(6):296-304.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

МЕТАБОЛИТНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ И КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ НА ПАЦИЕНТИ СЛЕД ТИРЕОИДЕКТОМИЯ

Любослав Димов¹; Боян Нончев^{1*}; Росен Димов^{2};
Росица Димова³; Антоанета Аргатска⁴**

**¹УМБАЛ Каспела, Клиника по Ендокринология
и болести на обмяната**

² УМБАЛ Каспела, Клиника по хирургия

**³МУ Пловдив, Катедра Здравен мениджмънт и икономика на
здравеопазването, Факултет по обществено здраве**

**⁴МУ Пловдив, Катедра по Ендокринология и болести на обмяната,
Медицински факултет**

***МУ Пловдив, Катедра по Ендокринология и болести на обмяната,
Медицински факултет**

****МУ Пловдив, Катедра по специална хирургия, Медицински
факултет, Медицински симулационен тренировъчен център към
научно-изследователски институт на МУ Пловдив**

METABOLIC CHARACTERISTICS AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFTER TOTAL THYROIDECTOMY

Dimov L.¹; Nonchev B.^{1*}; Dimov R.^{2}; Dimova R.³; Argatska A.⁴**

¹UMBAL KASPELA, Clinic of Endocrinology

²UMBAL KASPELA, Clinic of Surgery

**³Medical University, Department of Health Management and Health
Economics, Faculty of Public Health**

⁴Medical University, Department of Endocrinology , Faculty of Medicine

***Medical University, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine**

****Medical University, Department of Special Surgery, Faculty of Medicine,
Medical Simulation Training Center at Research Institute
of Medical University of Plovdiv**

Abstract:

Prevention of metabolic complication after total thyroidectomy is as important as the complication related with the surgery itself. Thus it requires careful follow up and systemic treatment of hormonal imbalance at post op period. Thyroid hormones influence the basal metabolism, energy expenditure, and carbohydrate, lipid, protein and calcium metabolism, as well as cardiovascular, hematopoietic, pulmonary and neuromuscular systems. They also

regulate cardiac contractility, the heart rate, and systemic vascular resistance. Metabolic syndrome is an epidemic problem of public health. Its rate is between 15 and 30% in Europe. Major components of MS are insulin-resistant abdominal obesity, glucose intolerance or diabetes mellitus, dyslipidemia and hypertension. Thyroid hormones and its imbalance have significant effects over the components of MS. The effect of poorly controlled hypothyroidism to the MS is not adequately studied. It is well known that thyroid surgery doesn't significantly affect quality of life. Long term life expectancy of patients after thyroidectomy is very high. It justifies lifelong hormonal supplementation and risk of complications. Evaluation of physical and mental quality of life after TT is an object of research in the last decade but the factors that formulate it are still in a debate.

Въведение

Основните компоненти на метаболитния синдром (МС) са инсулинова резистентност с коремно затлъстяване, нарушен глюкозен толеранс (НГТ) или захарен диабет тип II (ЗД2), дислипидемия и хипертония. Известно е, че хормоните на щитовидната жлеза регулират базалния метаболизъм, енергийния разход и действат директно върху въглехидратния, липидния, белтъчния и калциевия метаболизъм както и сърдечно-съдовата, хематопоеичната, белодробна и невромускулна система.

Превенцията на метаболитните усложнения след тотална тиреоидектомия (ТТ) е толкова актуална, колкото и усложненията, свързани с операцията, и това налага внимателно проследяване и системно лечение на хормоналния дисбаланс в следоперативния период.

Измерването и проследяването на КЖ при пациенти след ТТ е от особено важно значение, тъй като продължителността на живот след провеждане на оперативно лечение е значително увеличена. От друга страна технологиите в медицинската област, непрекъснато се развиват и подобряването на постоперативното качество на живот е ключ към постигане на клинична ефикасност (Pisu M, 2018; Hedman C, 2016; Hedman C, 2017). Качеството на живот свързано със здравето (HRQoL) е многоизмерен конструкт, който измерва симптоми на заболяване или здравословно състояние, странични ефекти от лечението и функционален статус във физическото, социалното и психичното здраве.

В научната литература са описани два вида инструменти за измерване на КЖ - общи и специфични при пациенти в хипотиреоидно състояние (Razvi S, 2005).

Сред най-често използваните общи въпросници са: SF-36; FACT-G; WHOQOL-Bref; BDI-II; HADS и др. (Li J., 2020; Bârbus E, 2017; Razvi S, 2005)

Съществуват обаче ограничен брой специфични за заболяването инструменти за оценка на КЖ при пациенти с рак на щитовидната жлеза, изискващи заместително хормонално лечение до края на техния живот: The M. D. Anderson Symptom Inventory, THYCA-QoL, QOLTV-Quality of life thyroid version, ThyDQoL-The Underactive-Thyroid-Dependent Quality of Life Questionnaire, CTQ-The Chronic Thyroid Questionnaire, Colorado Health Fair Thyroid Disease Symptom Survey (Bârbus E, 2017; Rubic M, 2014; Husson O, 2013; Gning I, 2009).

Всички тези въпросници са използвани главно за оценка на различни симптоми, функционални нарушения, емоционално състояние и социална адаптация, причинени от заболяването и лечението.

Липсата на превод, межкултурна адаптация и валидиране на специфични видове въпросници ограничава тяхното приложение за различни езици и култури, включително и за България. Това наистина повдига въпроси относно надеждността и валидността на публикуваните резултати от една и съща група пациенти и тяхното сравняване между отделните страни.

Целта на настоящия литературен обзор е да се проучи ефекта на недостатъчно добре компенсирания хипотиреоидизъм след ТТ и връзката му с възникването на МС и качеството на живот при оперираните пациенти.

Материал и методи:

Направено е собствено проучване, което се базира на обзор на научна литература и изследвания през последните 10 години, пряко свързани с темата на статията. Осъществено е търсене в базите данни на ScienceDirect Database, Google Scholar, SpringerLink, PubMed от 1 август 2020 до 1 септември по ключови думи „metabolic syndrome“, „total thyroidectomy“, „health-related quality of life“, „cancer“, „hypothyroidism“. Всички публикации бяха филтрирани според релевантността на тематиката.

Резултати и обсъждане

В проспективно проучване на Zihni, İ и съавт. при 59 пациенти, претърпели тотална тиреоидектомия по повод мултинодуларна струма са измерени BMI, обиколка на талията и лабораторни показатели – липиден профил, глюкозна хомеостаза и тироидна функция и артериално налягане на 12-ия и 24-ия месец след операцията.

Най-честите отклонения при изследваната група пациенти са повишаване на TG и LDL и нарастване на стойностите на систолно и диастолно артериално налягане. Също така се установява сигнификантно увеличение на BMI и обиколката на талията в края на втората година. При значителна част от тях е отчетено влошаване на тежестта на МС. (İsmail Zihni, 2018).

В друго проучване в Южна Корея от 1,203 оперирани пациенти са селектирани 157 на възраст над 19г. и които нямат дислипидемия като придружаващо заболяване преди оперативната интервенция. Освен това нивата на триглицеридите (TG) са значително намалени при пациенти, приемащи заместителна терапия с левотироксин, докато нивата на холестерол и липопротеини с ниска плътност (LDL-C) не показват значителни промени. Не са наблюдавани значими промени в нивата на холестерол, LDL-C и TG след края на 2 година. Следователно се заключава че постоперативното заместително лечение с Левотироксин не оказва значително влияние върху липидния профил – общ холестерол, LDL, HDL и TG. (Chih Hao Chu, 2020)

Проучване с цел да се определи ефекта на ТТ върху КЖ при пациенти с тиреоидит на Хашимото установява следните изводи:

- Групата получаваща заместителна хормонална терапия показва по-ниско КЖ, използвайки SF-36, спрямо тези, подложени на оперативно лечение и заместителна терапия по отношение на средният общ здравен индекс, степента на умора и честотата на хроничната умора.
- От друга страна средният серумен титър на анти-ТРО антитела намалява от 2232 на 152 IU / mL пациенти след ТТ, докато тези приемащи само хормонално лечение, тя остава незначително променена. Използван инструмент за оценка на QOL в това проучване е SF-36. (Guldvog I, 2019)

В друго проучване се регистрира ранен хипотиреоидизъм 3 седмици след ТТ по повод карцином. Резултатите разкриват, че това състояние води до нарастване на HDL-C, без да се повлияе нарастването на фракцията HDL или активността на параоксоназа-1, антиоксидационният ензим, свързан с HDL. (Gilbert A. Sigal 2019). Резултатите от проведеното изследване показват, че субективното благополучие (КЖ) при пациенти в състояние на хипотиреоидизъм след ТТ, измерено с помощта на общи и специфични въпросници е по-ниско спрямо контролна здрава популация (Li. J., 2020, Hedman C, 2016).

Някои от общите инструменти са предназначени за измерване на КЖ при различни хронични заболявания, какъвто е например първоначално валидирания въпросник (FACT-

G) и последващия адаптирани за пациенти с рак на белия дроб (FACT-L). Друг широко разпространен и валидиран с няколко версии въпросник за КЖ, който измерва тежестта на депресия Beck's Depression Inventory (BDI, BDI-1A, BDI-II) е прилаган при пациенти след ТД.

Авторите Уилсън и Клири предлагат интегративен модел за измерване на субективното благополучие, в който между различните компоненти на здравните резултати, вкл. биологични и физиологични фактори, симптоми, функции и обща оценка за здравето и качество на живот има причинно-следствена връзка.

В достъпната литература не бяха открити резултати за наличието и въздействието на МС върху КЖ при пациенти след тотална тиреоидектомия.

Заклучение

Честотата и тежестта на МС според направения литературен обзор варира. При пациентите с висок ВМІ след ТТ честота на МС нараства. Оценката на физическото и психично качество на живот след ТТ е обект на изследвания през последните години, но все още не са напълно изяснени всички фактори участващи във формирането му.

От друга страна в проучената литература не бяха открити резултати, които да потвърдят МС след ТТ и връзката му (влиянието му върху) с качеството на живот.

Това ни дава сериозно основание в страната ни да се изследва влиянието на ТТ върху МС и КЖ сред българската популация с помощта на клинично-лабораторни методи и стандартизиран и крос-културално валидиран инструментариум.

Използвана литература

1. Bârbuș E, Peștean C, Larg MI, Piciu D. Quality of life in thyroid cancer patients: a literature review. *Chujul Med.* 2017;90(2):147-153. doi:10.15386/cjmed-703
2. Chu CH, Kim SY, Lee YS, Chang HS. **Lipid Profile Change after Thyroidectomy.** *J Endocr Surg.* 2020 Sep;20(3):41-46. <https://doi.org/10.16956/jes.2020.20.3.41>
3. Gilbert A. Sigal, Thauany M. Tavoni, Bruna M.O. Silva, Roberto Kalil Filho, Lenine G. Brandão, and Raul C. Maranhão. *Thyroid.* Jan 2019:53-58. <http://doi.org/10.1089/thy.2018.0190>
4. Gning I, Trask PC, Mendoza TR, Harle MT, Gutierrez KA, Kitaka SA, Sherman SI, Cleeland CS. Development and initial validation of the thyroid cancer module of the M. D. Anderson Symptom Inventory. *Oncology.* 2009;76(1):59-68. doi: 10.1159/000178809.
5. Guldvog I, Reitsma LC, Johnsen L, Lauzike A, Gibbs C, Carlsen E, Lende TH, Narvestad JK, Omdal R, Kvaløy JT, Hoff G, Bernklev T, Søiland H. Thyroidectomy Versus Medical Management for Euthyroid Patients With Hashimoto Disease and Persisting Symptoms: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2019 Apr 2;170(7):453-464. doi: 10.7326/M18-0284. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30856652.
6. Hedman, C., Djarv, T., Strang, P. & Lundgren, C. I. Determinants of long-term quality of life in patients with differentiated thyroid carcinoma - a population-based cohort study in Sweden. *Acta Oncol* 55, 365–369 (2016)
7. Hedman, C., Djarv, T., Strang, P. & Lundgren, C. I. Effect of Thyroid-Related Symptoms on Long-Term Quality of Life in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: A Population-Based Study in Sweden. *Thyroid: oficial journal of the American Thyroid Association* 27, 1034–1042 (2017)
8. Li, J., Zhang, B., Bai, Y. *et al.* Health-related quality of life analysis in differentiated thyroid carcinoma patients after thyroidectomy. *Sci Rep* **10**, 5765 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62731-3>

9. Pisu, M. et al. Most impactful factors on the health-related quality of life of a geriatric population with cancer. *Cancer* 124, 596–605 (2018).
10. Razvi S, McMillan CV, Weaver JU. Instruments used in measuring symptoms, health status and quality of life in hypothyroidism: a systematic qualitative review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Dec;63(6):617-24. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02381.x. PMID: 16343094.
11. Rubic M, Kuna SK, Tesic V, Samardzic T, Despot M, Huic D. The most common factors influencing on quality of life of thyroid cancer patients after thyroid hormone withdrawal. *Psychiatr Danub*. 2014;26 Suppl 3:520–527.
12. Zihni, İ., Soysal, V., Uslu, A., Zengel, B., Okut, G., Aykas, A., Duran, A., & Tatar, E. (2018). Development of metabolic syndrome after bilateral total thyroidectomy despite the L-t4 replacement therapy: A prospective study. *Turkish journal of surgery*, 34(3), 178–183. <https://doi.org/10.5152/turkjsurg.2018.3746>

ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИНАМИКА НА КЛИНИЧНИТЕ ФОРМИ НА ПОСТПАРТАЛЕН ТИРЕОИДИТ

Антоанета Аргатска¹, Боян Нончев^{1,2}

**¹Катедра Ендокринология, Медицински факултет,
Медицински университет - Пловдив**

**²Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ “Каспела” Пловдив**

CHARACTERISTICS AND EVOLUTION OF THE CLINICAL FORMS OF POSTPARTUM THYROIDITIS

Antoaneta Argatska¹, Boyan Nonchev^{1,2}

**¹Department of Endocrinology, Medical Faculty,
Medical University of Plovdiv**

²Kaspela University hospital, Plovdiv

Резюме на английски език (Abstract)

Introduction: Postpartum thyroiditis (PPT) is a syndrome of transient or permanent thyroid dysfunction occurring during the first year following delivery or abortion and may present with thyrotoxicosis, hypothyroidism or thyrotoxicosis followed by hypothyroidism.

Aim: To investigate the clinical, immunological and morphological characteristics of different forms of PPT and to assess their significance for the evolution of the disorders.

Patients and methods: 45 women with PPT of mean age 29.2 years were included in the study. Clinical examination was performed, serum levels of TSH, FT4, FT3, TPOAb, TgAb, TRAb were measured and ultrasound investigation of the thyroid was done.

Results: In 49 % of the studied women PPT presented with hypothyroidism, 24 % had transient thyrotoxicosis and 27 % experienced biphasic course of the disease. Positive TPOAb were found in 86.4 % of women with postpartum hypothyroidism all of whom showed different degree of thyroid hypoechogenicity. One third of the patients had no prominent clinical manifestations. 48 % of women with early postpartum thyrotoxicosis had no laboratory evidence of thyroid autoimmunity. Clinical signs and symptoms of thyroid dysfunction and thyroid ultrasound abnormalities were present in the majority of women with postpartum thyrotoxicosis. During follow-up it was established that 52.2 % of the women with early thyrotoxicosis developed biphasic course. Factors associated with increased risk for hypothyroidism development were the presence of TPOAb ($p=0.003$) and increased vascularization of the thyroid (0.037). In the rest of the women thyroid dysfunction was transient with subsequent restoration of euthyroid state and improvement of the ultrasound abnormalities.

Conclusion: Recognizing the features and clinical course of postpartum thyroiditis is essential for early diagnosis as well in determination of the necessity for follow-up and treatment of the affected women.

Key words: postpartum thyroiditis, thyrotoxicosis, hypothyroidism, TPO antibodies, ultrasound

Въведение

По време на бременността щитовидната жлеза претърпява редица метаболитни, хемодинамични и имунологични промени, които обуславят повишената честота на свързаните с бременността тиреоидни нарушения (Kennedy, 2010). Постпарталният тиреоидит (ППТ) е синдром на преходна или трайна тиреоидна дисфункция, възникваща през първата година след раждане или аборт (Muller, 2001). По своята същност ППТ е безболков тиреоидит, принадлежи към спектъра на автоимунните тиреоидни заболявания (АИТЗ) и се съпътства от деструктивни промени или стимулиращи въздействия върху жлезния паренхим. Характерно за него е бифазното протичане с епизод на преходна тиреотоксикоза, последван от преходен хипотиреоидизъм като заболяването може да се изяви само с тиреотоксична или хипотиреоидна фаза (Lazarus, 2008).

Цел

Да се проучат клиничните, хормоналните, имунологичните и морфологичните характеристики на различните форми на ППТ и да се оцени значението им за динамиката на нарушенията.

Пациенти и методи

В проучването са включени 45 жени с ППТ на средна възраст 29.2 (18-38) год. проследени до 12 месеца след раждане. Извършен е клиничен преглед, изследвани са серумни нива на тиреостимулиращ хормон (ТСХ), свободен тироксин (св. Т4), свободен трийодтиронин (св. Т3), тиреопероксидазни антитела (ТПОАт), тиреоглобулинови антитела (ТГАт). Определянето на показателите е извършено двукратно в постпарталния период на автоматичен имунологичен анализатор Access 2[®] на американския производител Beckman Coulter Inc. чрез хемилуминесцентен имуноен анализ. Включените в анализа жени са без данни за предшестващо бременността тиреоидно заболяване и не приемат медикаменти, повлияващи тиреоидната функция. За изключване на дебют на Базедова болест в постпарталния период при жените с тиреотоксикоза са изследвани ТСХ-рецепторни антитела (ELISA) като в анализа са включени само пациентки с негативни титри. На всички жени е проведена ултразвукова оценка на обема и морфологията на щитовидната жлеза на всяка визита (апарат Siemens Acuson U300 5-13 MHz линейен трансдюсер). Определянето на обема на жлезата е извършено по общоприет ехографски способ с последващо изчисление по формулата на Brunn. Степента на хипоехогенност е оценена по 4-степенна скала. Васкуларизацията на щитовидната жлеза е оценена качествено чрез цветна Доплер ехография. Статистическата обработка на данните е извършена с помощта на програмния продукт SPSS v. 21.

Резултати

Нарушения на тиреоидната функция в ранния постпартален период проявени с тиреотоксикоза се регистрираха при 23 от изследваните жени (средно 4.1 ± 1.1 мес. постпартум). При 22 от жените се установи хипотиреоидизъм (средно 6.3 ± 1.9 мес. постпартум). Средните стойности на хормоналните показатели при жените с тиреотоксикоза и хипотиреоидизъм са представени в таб. 1.

Таблица 1. Средни стойности на хормоналните показатели при пациентки с тиреотоксикоза и хипотиреоидизъм ($\bar{x} \pm S\bar{x}$).

	Тиреотоксикоза (n=23)	Хипотиреоидизъм (n=22)
ТСХ (mIU/l)	0.04 ± 0.01	45.8 ± 13.5
Св. Т4 (pmol/l)	28.1 ± 2.9	6.7 ± 0.6
Св. Т3 (pmol/l)	10.2 ± 1.3	4.0 ± 0.2

В таб. 2 са представени клиничните, имунологичните и ехографските характеристики на пациентките с тиреотоксикоза и хипотиреоидизъм.

Таблица 2. Сравнение между клиничните, имунологичните и ехографските характеристики на пациентките с тиреотоксикоза и хипотиреоидизъм.

	Тиреотоксикоза (n=23)	Хипотиреоидизъм (n=22)	p
Време на изява /мес./	4.1±1.1	6.3±1.9	0.000*
Клинична форма субклинична клинична	3 20	8 14	0.070
Наличие на гуша не да	8 15	8 14	1.000
ТПОАт негативни позитивни $\bar{x} \pm S\bar{x}$	11 12 542.1±88.6	3 19 509.6±81.9	0.023* 0.797
ТгАт негативни позитивни	21 2	16 6	0.135
Ехогенност нормоехогенна хипоехогенна	5 18	0 22	0.049*
Обем /мл/	12.04±4.9	13.07±5.5	0.514
Васкуларизация неусилена усилена	4 19	8 12	0.172

Установи се, че тиреотоксикозата се развива по-рано в периода след раждане отколкото постпарталния хипотиреоидизъм. При по-голямата част от пациентките хормоналните нарушения протекоха с изявиени клинични оплаквания и палпаторно увеличаване на щитовидната жлеза. Позитивни титри на ТПОАт се регистрираха значително по-често при жените с хипотиреоидизъм в сравнение с пациентките с тиреотоксична фаза на ППТ без разлика в средните нива на антителата. Следва да се отбележи, че в почти половината от случаите тиреотоксикозата се разви при негативни титри на ТПОАт. ТгАт се установиха в малка част от жените с постпартален тиреоидит. Ехографските промени, обективизирани чрез степента на хипоехогенност на тиреоидния паренхим бяха по-силно изразени при жените с хипотиреоидизъм като при всички пациентки се наблюдава различна по степен хипоехогенност на тиреоидния паренхим. Не се установиха разлики в обема на щитовидната жлеза между двете групи пациентки.

В хода на проследяването при пациентките с тиреотоксикоза в ранния постпартален период се наблюдава значителна динамика на хормоналните промени и към края на първата година след раждане (9.2±1.7 месеца постпартум) се отчете преходна тиреотоксикоза при 48 % от жените и бифазно протичане (тиреотоксикоза, последвана от хипотиреоидизъм) при 52 % от пациентките. Рискови фактори за развитие на хипотиреоидизъм бяха наличието на ТПОАт (p=0.003) и усилената васкуларизация (p=0.037) по време на тиреотоксичната фаза. Възстановяването на еутиреоидното състояние бе съпроводено с намаление на тиреоидния обем (12.8±1.8→9.3±1.7 мл, p=0.022) и степента на хипоехогенност на паренхима (p=0.026).

Обсъждане и изводи

Класическото бифазно протичане на ППТ, което се наблюдава в 32% от случаите, се характеризира с начална фаза на тиреотоксикоза, последвана от хипотиреоидна фаза, обикновено с възстановяване на еутиреоидното състояние на жлезата. Заболяването може да се изяви и само като тиреотоксикоза (19 %) или хипотиреоидизъм (49 %) (De Groot, 2012). Симптоми на тиреоидна дисфункция може да се срещнат във всяка фаза на ППТ. Дебютът на тиреотоксичната фаз най-често е около 3^{-тия} месец и обичайно е с продължителност 1-2 месеца, като по-често се изяснява при ТПОАт негативни пациентки (Gaberšček, 2011). Хипотиреоидната фаза се развива по-късно в периода след раждане и протича с по-изразени клинични, имунологични и морфологични промени (Lazarus, 1999). Честотата на клиничните форми на ППТ при българска популация жени съответства на световните литературни данни. При част от засегнатите жени заболяването протича субклинично и може да остане неразпознато. ТПОАт са най-същественият имунологичен маркер за диагнозата и прогнозата на ППТ, но в значителен процент от случаите ППТ протича без отклонения в имунологичните параметри като при тези жени се развива предимно тиреотоксикоза. Ехографското изследване на щитовидната жлеза е важна част от комплексната оценка на ППТ като в някои случаи промените в морфологичните характеристики може да са единствена проява на ППТ. Динамичните промени в ехографския образ на жлезата през първата година след раждане могат да подпомогнат прогнозата на функционалното тиреоидно състояние.

Заклучение

Познаването на особеностите и клиничното протичане на различните форми на постпартален тиреоидит е предпоставка както за поставяне на ранна диагноза, така и за определяне нуждата от проследяване и лечение на засегнатите пациентки.

Библиография

- Kennedy RI, Malabu UH, Jarrod G et al. Thyroid function and pregnancy: Before, during and beyond. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(8):774-83
- Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001 Oct;22(5):605–30.
- Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Postpartum Thyroiditis. From: Weetman AP. *Contemporary Endocrinology: Autoimmune Diseases in Endocrinology.* Totowa, New Jersey: Humana Press; 2008:177-92
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2012, 97(8):2543–65
- Gaberšček S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Rev Clin Immunol* 2011 Sep;7(5):697-706
- Lazarus JH. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. *Thyroid* 1999 Jul;9(7):685-9

НЕХОДЖКИНОВИ ЛИМФОМИ НА ГЛАВАТА – КЛИНИЧНА И ПРОГНОСТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА.

Ненова И^{1,3}, Е. Белева^{1,3}, А. Георгиева³, М. Влайкова^{1,3},
Д. Тумбева³, С. Чилова², К. Енчев³

1. Катедра по клинична онкология, Медицински университет, Пловдив

2. Медицински университет, Пловдив

3. УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД, Пловдив

NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS OF THE HEAD – CLINICAL AND PROGNOSTICAL CHARACTERISTICS

Nenova I^{1,3}, E. Beleva^{1,3}, A. Georgieva³, M. Vlaikova^{1,3},
D. Tumbeva³, S. Chilova², K. Enchev³

Abstract

Introduction. Extranodal non-Hodgkin lymphomas (NHL) need special diagnostic and therapeutic measures. In this aspect NHL of the head are rarely a subject of systematic scientific studies. The goal of the current study is to summarize and present a clinical and prognostic characterization of primary NHL of the head. *Patients and Methods:* 22 patients with NHL of the head were retrospectively diagnosed and treated in the department of medical oncology of UMHAT “St Georgi”, Plovdiv, within 2008-2019. The life expectancy was compared to the 19-patient control group's one as only the patients with large B cell lymphomas (DLBCL) were taken into account. Kaplan-Mayer's method and long-rank test were used in the life expectancy analysis. *Results:* The majority of cases were with an advanced stage of NHL - 86.36%. Women were 78.94%. The tumor localization classification included: paranasal sinuses and maxilla (8 patients), parotid gland (4), Waldeyer's ring (4), epi/nasopharynx (2), orbit (2), advanced skull involvement (1), with synchronous nodal lesions (1). A remission after standard immunochemotherapy regimens was achieved in 19 patients (86.36%). Nine of them had a relapse and dissemination. The median survival of DLBCL of the head was 6,9 years. *Conclusion:* NHL of the head have specific clinical features and the early diagnosis poses some difficulties due to the late onset of the typical symptoms. Despite proving difficult for definitive recovery, the prognosis is associated with a better disease control.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma of the head, extranodal Non-Hodgkin's lymphoma.

ВЪВЕДЕНИЕ. Екстранодалното разпространение се среща в 30% от случаите на Неходжкинови лимфоми (НХЛ). (Weber A. 2003) То е присъщо на някои хистологични типове, например Бъркитов лимфом, дифузен В едроклетъчен лимфом (DLBCL, diffuse B large cell lymphoma) и фоликуларни НХЛ. Екстранодалното ангажиране изисква специфични диагностични и терапевтични мерки.

При карциномите на глава и шия има утвърдени принципи на терапевтично поведение, обусловени от хистологичната характеристика и прогноза на тази локализация. Но НХЛ на главата са били обект на проучвания на малки серии от болни, или публикуване на казуси.

ЦЕЛТА на настоящето проучване е да се обобщи и представи клиничната и прогностична характеристика на първичните НХЛ, локализирани в главата.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ: Проведено е ретроспективно проучване на пациенти с НХЛ, диагностицирани и лекувани в Клиниката по медицинска онкология на УМБАЛ „Св. ГЕОРГИ“, гр. Пловдив за периода 2008-2019 година. Диагностицирани са след биопсия с хистологично и имунохистохимично изследване. Стадирани са с КТ/МРТ. Наблюдавани са 22 случая на екстранодални НХЛ на главата. Преживяемостта е сравнена с контролна група от 19 болни с нодална болест, като и в двете групи са анализирани само DLBCL. За анализ на преживяемостта на болните е използван методът на Kaplan-Meier и log-rank test. Лечението на болните е според утвърдените стандарти за нодални НХЛ, включващи протоколи RCHOP и подобни, както и локална лъчетерапия.

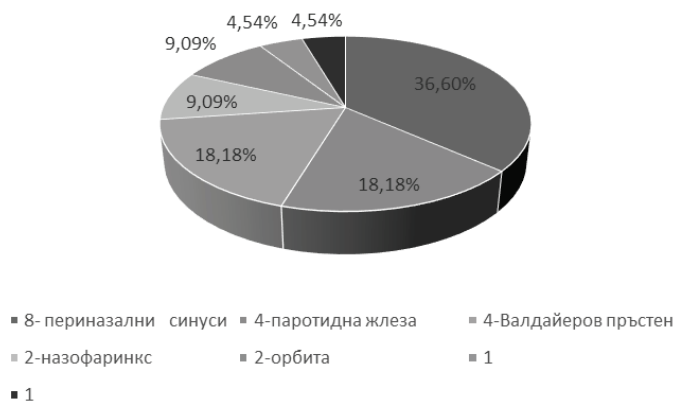
РЕЗУЛТАТИ: С хистологична диагноза DLBCL са 19 случая (86.36%), два са маргиналнозонови и един мантелно-клетъчен НХЛ. (Фиг 1)



Първичните екстранодални лимфоми са 19 и три са със синхронно нодално ангажиране. Средната възраст на наблюдаваната група е 65.04 г. Преобладаващата част от болните са жени (78.94%).

Според локализацията НХЛ се разпределят както следва: на околоносни кухини и максила (8 болни), паротидна жлеза (4), Валдайеров пръстен (4), епи/назофаринкс (2), орбита (2), един с разпространено черепно ангажиране и един със синхронни нодални лезии. (Фиг 2).

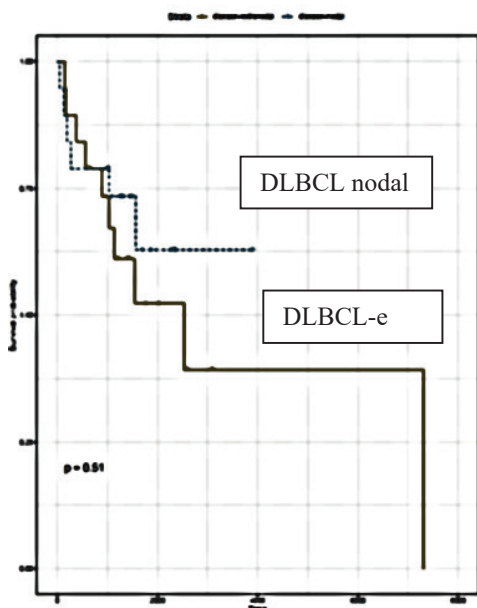
Локализации на НХЛ на главата



Лимфомите на параназалните синуси към момента на диагностициране са с костна деструкция и разпространение към устна кухина (палатум дурум) или носна кухина.

Ремисия със стандартни химиотерапевтични протоколи е постигната при 19 болни (86.36%) с НХЛ на глава. От постигналите ремисия 9 (47.36%) рецидивират и дисеминират.

Медианата на преживяемост на DLBCL на главата е 2525 дни (6,9 години), а на контролната група с нодални НХЛ не е достигната, липсва статистически значима разлика между двете групи. (Фиг 3)



Обсъждане. НХЛ на главата са редки, само 3-5% от всички злокачествени тумори на главата. (Weber A. 2003)

Анализираните от нас случаи се отличават с някои особености. Засегнати са предимно жени, което е необичайно за НХЛ, но съвпада с наблюденията на други автори за тази характерна локализация. (Chalastras T. 2007) Преобладаващ хистологичен тип е DLBCL, което по литературни данни е характерно за всички екстранодални НХЛ (Yaripour S. 2017). Около 50% от DLBCL са с екстранодално представителство.(Weber A. 2003). Почти половината от нашите болните рецидивират, при което има бърза тенденция и за дисеминация на процеса . Ранното диагностициране е трудно, макроскопски се наблюдават субмукозни тумори за разлика от предимно улцерозните промени при карциноми на глава. Към момента на диагностициране на НХЛ в синуси и назална област, те са вече в локално авансирал стадий, с тенденция за костна деструкция, наблюдения подкрепени и от други автори. (Yaripour S. 2017; Demard F. 1989). Това поставя акцент върху системното цитостатично лечение, допълнено от локална лъчетерапия. Всички представени от нас случаи са В клетъчни лимфоми. Някои изследователи считат, че екстранодалните Т клетъчните НХЛ на главата са по-чести, особено в Азия (Chalastras T. 2007; Scannell J. 2017) Въпреки тенденция за по-кратка преживяемост на DLBCL на главата в сравнение с нодалните, няма статистически значима разлика при тези малки групи пациенти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: НХЛ на главата имат специфични клинични особености, ранната диагноза е трудна, те възникват в кухини и късно дават специфични симптоми. Честите рецидиви и тенденция за дисеминиране на болестта налагат комбинирана системна имунохимио- и локална лъчетерапия. Прогнозата, макар и сериозна по отношение на дефинитивното излекуване, е свързана с добър контрол на болестта.

Литература:

1. Weber A , A. Rahemtullah, J. Ferry. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head andneck: clinical, pathologic, and imaging evaluation . Neuroimaging Clin N Am 2003 Aug;13(3):371-92.
2. Chalastras T, A Elefteriadou, J Giotakis et al. Non-Hodgkin's lymphoma of nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological and immunohistochemical study. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2007 Feb; 27(1): 6–9.
3. Yaripour S, A Dehghan, P Janbaz. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Involving of Face - A Case Report and a Brief Review. Clin Surg. 2017; 2: 1505.
4. Demard F, J Santini, F Ettore et al. Malignant non-Hodgkin's lymphoma of the bony cavity of the face. Apropos of 17 cases. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 1989;110(2):191-5.
5. Scannell J, J Combes, N Hyde. Extranodal Lymphoma of the face mimicking other pathology. The Internet Journal of Head and Neck Surgery. 2008 Volume 3 Number 2. 3. Yaripour S, A Dehghan, P Janbaz. Diffuse Large B-Cell Lymphoma Involving of Face - A Case Report and a Brief Review. Clin Surg. 2017; 2: 1505.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

ВРЕДНИ ЛИ СА ВРЕДНИТЕ НАВИЦИ ЗА РЕВМАТИЧНО БОЛНИТЕ ПАЦИЕНТИ НА ЛЕЧЕНИЕ С ТНФ-АЛФА БЛОКЕРИ

Красимир Краев¹, Кирил Атлиев², Мариела Генева-Попова³

- 1. Катедра по Пропедевтика на вътрешни болести, УМБАЛ „Каспела“, Клиника по ревматология**
- 2. Катедра по Урология и обща медицина, УМБАЛ „Свети Георги“, Спешно отделение**
- 3. Катедра по Пропедевтика на вътрешни болести, УМБАЛ „Свети Георги“, Клиника по ревматология**

ARE HARMFUL HABITS FOR RHEUMATICALLY ILL PATIENTS TREATED WITH TNF-ALPHA BLOCKERS HARMFUL?

Krasimir Kraev¹, Kiril Atliev², Mariela Geneva-Popova³

- 1. Department of Propaedeutics of Internal Medicine, University Hospital "Kaspela", Clinic of Rheumatology**
- 2. Department of Urology and General Medicine, St. George University Hospital, Emergency Department**
- 3. Department of Propaedeutics of Internal Medicine, University Hospital "St. George", Clinic of Rheumatology**

Резюме: Възпалителните ставни заболявания са част от хетерогенна група заболявания, включваща ревматоиден артрит (РА), анкилозиращ спондилит (АС), псориаичен артрит (ПсА) и други. Сравнително голямата честота на тези болести, наличието на извънставни и системни прояви и настъпващата инвалидизация на пациентите, имат съществено социално-икономическо значение, което обуславя нуждата от навременно им и ефикасно лечение. В глобален мащаб все по-голямо значение се отдава на отрицателното влияние върху здравето на вредните навици-алкохол, тютюнопушене, наднормено тегло. Около 30% от пациентите с ревматични заболявания, които провеждат лечение с биологични медикаменти, се оказват нон-респондери. Контролът върху вредните навици би могъл да подобри изходът от терапията.

Ключови думи: тютюнопушене, алкохол, наднормено тегло, ТНФ-алфа блокери

Summary: Inflammatory joint diseases are part of a heterogeneous group of diseases, including rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA) and others. 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. Globally, more and more importance is attached to the negative impact on health of harmful habits - alcohol, smoking, overweight. About 30% of patients with rheumatic diseases who receive treatment with biological drugs are non-responders. Controlling bad habits could improve the outcome of therapy.

Key words: smoking, alcohol, overweight, TNF-alpha blockers

Възпалителните ставни заболявания са част от хетерогенна група заболявания, включваща ревматоиден артрит (РА), анкилозиращ спондилит (АС), псориастичен артрит (ПсА) и други. Сравнително голямата честота на тези болести, наличието на извънставни и системни прояви и настъпващата инвалидизация на пациентите, имат съществено социално-икономическо значение, което обуславя нуждата от навременно им и ефикасно лечение. В глобален мащаб все по-голямо значение се отдава на отрицателното влияние върху здравето на вредните навици-алкохол, тютюнопушене, наднормено тегло. Около 30% от пациентите с ревматични заболявания, които провеждат лечение с биологични медикаменти, се оказват нон-респондери. Контролът върху вредните навици би могъл да подобри изходът от терапията.

Наднормено тегло

Проблемът със затлъстяването и наднорменото тегло е феномен, който се превърна в особено сериозен в последните години и стремително се влошава и има отношение към ревматични и неревматични заболявания. Данните в световен мащаб са сериозни, а в България са драматични, тъй като като 63 % от мъжете и 46% от жените на средна възраст са с наднормено тегло, а това увеличава риска от множество заболявания .

Влиянието на затлъстяването е двупосочно - то оказва негативен ефект не само върху производството на антилекарствените антитела, но и върху самото възпаление, било то ревматоидно или свързано с други заболявания .

Доказано е, че адипозната тъкан произвежда имунни клетки - адипокини-leptin, adiponectin (10) и цитокини като TNF- α и IL-6. Едно от вероятните обяснения за това е, че цитокините и хемокините, вече доказано секретирани от мастните клетки, стимулират конверсията на преадипоцитите в макрофаги .

В различни проучвания се твърди, че при пациенти с наднормено тегло адипоцитите имат фенотипни прилики с макрофаги и моноцити и че свърхтеглото влошава качеството на живот и продължителността му .

Hwang et al. (4) анализират в публикацията си "Higher body mass index and anti-drug antibodies predict the discontinuation of anti-TNF agents in Korean patients with axial spondyloarthritis" значението на теглото на пациента за синтезиране на анти-лекарствени антитела срещу инхибитори на TNF- α при болни с АС. Според резултатите в 5 от 72-те лекувани с адалимумаб и в 5 от 28 лекувани с инфликсимаб са установени лекарствено синтезирани антитела (6,9% срещу 17,9%). Положителните пациенти с анти-лекарствени антитела имат значително по-висок индекс на телесна маса в сравнение от пациентите с отрицателни антитела (при лечение с адалимумаб $28,4 \pm 5,9$ kg/ m2 спрямо $24,3 \pm 2,9$ kg / m2, и при лекувани с инфликсимаб $25,9 \pm 2,8$ kg/m2 спрямо $22,6 \pm 2,8$ kg / m2 съответно, $p = 0,02$). Използвайки логистична регресия авторите доказват, че пациенти с наличие на лекарствено индуцирани антитела и завишено тегло са с по-голям риск от спиране на лечението с TNF- α инхибитор поради липса на ефект (OR = 4.35, 95% CI 1.01–18.69, $p =$

0.048). Авторите заключават, че изследването на антитела и оценката на теглото могат да предскажат ефекта от лечението.

Тютюнопушене

Проблемът с тютюнопушенето е глобален (2,3,5,6) . Злоупотребата с тютюневи изделия оказва влияние не само на ревматичните, но и на други заболявания. Според данни на СЗО 40% (9) от българското население злоупотребява с използването на цигари. По данни на пациентските организации в България над 4000 пациента се лекуват с биологични средства като до момента не е проучено каква част от тях пушат и как влияе тютюнопушенето на протичането на заболяването и ефектът от лечението .

В световната литература са проведени различни проучвания, оценящи ролята на тютюнопушенето в производството на неутрализиращи антитела срещу блокатори на TNF- α , като в преобладаващата част от тях е доказано отрицателното му влияние, изразяващо се в стимулиране на синтеза им (2,3,5) .

Hwang et al. (4) анализират значението на тютюнопушенето за синтезиране на анти-лекарствени антитела срещу инхибитори на TNF- α при болни с АС. Според резултатите пациентите, които пушат образуват сигнификантно по-често антитела спрямо непушачите ($p=0.01$).

Прием на алкохол

Взаимовръзките между употребата на алкохол и ефекта от терапията с блокери на TNF- α не са напълно проучени. В статията „Serum TNF-alpha levels in relation to alcohol consumption and common TNF gene polymorphisms“ Gonzalez-Quintela et al. (1) съобщават, че употребата на алкохол води до по-високи нива на лекарствено индуцирани антитела срещу блокери на TNF- α в организма, оттам и до по-малък ефект от терапията .

Различна хипотеза изказват Pala et al. (8) в съобщението си относно ефекта на алкохола върху клиничния отговор при лечение с TNF- α инхибитори при болни с РА. Според авторите като цяло умерената консумация на алкохол има противовъзпалителен ефект при РА, но за значението на алкохола при лечение с блокери на TNF- α не се знае недостатъчно. Според авторите не може да се каже категорично, че приемът на алкохол има значение за образуването на лекарствено индуцирани антитела.

Проблемът с лекарствено индуцираните неутрализиращи антитела има голямо социално, икономическо и дори психологическо значение върху пациентите, лекарите и системата на здравеопазването. Данните от световната литература и от нашето собствено изследване показват различни фактори, оказващи влияние върху синтеза на тези антитела. И докато върху част от тях ние няма как да повлияем (възраст, пол, придружаващи заболявания), то ние с помощта и добрата воля на пациентите можем да коригираме вредните навици и емпирично впоследствие да повлияем върху продукцията на лекарствените антитела.

Резултати:

За да се оцени рисковата стойност на факторите наднормено тегло, тютюнопушене и приема на алкохол за синтеза на лекарствено индуцирани неутрализиращи антитела при пациенти с РА, АС и ПсА, лекувани с TNF- α използвахме регресионен анализ. В този анализ са включени всички 213 пациента, които участваха в наблюдението и 31 здрави контролни лица. Анализът е направен въз основа на данни от резултати на 12 и 24 месец от началото на лечението, тъй като в тези точки на проследяване пациентите имат неутрализиращи антитела в най-висок процент (общо за двата препарата – на 6 месец – 6.57% от болните имат доказани неутрализиращи антитела, на 12 месец – 12.69%, на 24 Месец – 17.72%).

Еднофакторен регресионен анализ – оценка на OR

Наднорменото тегло, тютюнопушенето и приемът на алкохол анализирахме чрез еднофакторен регресионен анализ като изчислихме OR. Еднофакторният анализ на данните показва най-висока прогностичната стойност с OR над 4 за наднорменото тегло и тютюнопушенето (Табл.1).

Табл. 1 Оценка на риска за възникване на лекарствено индуцирани неутрализиращи антитела при пациенти с РА, АС и ПсА, лекувани с TNF-α блокери – еднофакторен анализ.

Групи Фактори		Болни без неутр.Ат Бр. (%)	Болни с неутр.Ат Бр. (%)	OR	95% CI	P
BMI> 25 – 12 месец	Не	45 (23.81)	4(16.66)	Rc (1)		<0.0001*
	Да	144 (76.19)	20 (83.34)	2,6731	[2.127,9.214]	
BMI> 25 – 24 месец	Не	53 (33.55)	5 (85,5)	Rc (1)	*	<0.0001*
	Да	105 (66.45)	23 (14,5)	2,4998	[1.977,8.518]	
Тютюнопушене - 12 месец	Не	36(19.04)	8 (33.33)	Rc (1)		<0.001*
	Да	80.95(66.66)	16(66.64)	3.3677	[1.921, 9.250]	
Тютюнопушене - 24 месец	Не	99 (62.65)	10(35.71)	Rc (1)		0.001*
	Да	59 (37.35)	18 (64.29)	3.9925	[2.527,7.414]	
	Да	85 (65.39)	25 (89.29)	4,4692	[2.127,9.214]	
	Да	105 (66.45)	23 (14,5)	2,4998	[1.977,8.518]	

*OR е статистически значим , Rc –референтна категория .

Чрез еднофакторен регресионен анализ не се доказва прогностична стойност на прием на алкохол за развитието на лекарствено индуцирани неутрализиращи антитела при пациенти с РА, АС и ПсА, лекувани с TNF-α.

Обсъждане

Провеждайки еднофакторен регресионен анализ (OR) и анализирайки значението на наднорменото тегло, тютюнопушенето, приемът на алкохол ние установихме рискови фактори за развитието на лекарствено индуцирани неутрализиращи антитела при пациенти с РА, АС и ПсА, лекувани с TNF-α.

Според нашите резултати, BMI> 25 е рисков фактор за развитие на лекарствено индуцирани неутрализиращи антитела при пациенти с РА, АС и ПсА, лекувани с TNF-α, анализирани на 12 и 24 месец от начало на лечението (респективно $OR_{12}=2.6731$, $OR_{24}=2.4998$). Според повечето автори влиянието на затлъстяването е двупосочно - то оказва негативен ефект не само върху производството на антилекарствените антитела, но и върху самото възпаление . Вероятна причина за това е, че при пациенти с наднормено тегло адипоцитите им имат фенотипни прилики с макрофаги и моноцити и свърхтеглото влошава качеството на живот и продължителността му .Нашите данни са подобни на данните на Hwang et al (4). според които пациенти със синтезирани неутрализиращи антилекарствени антитела имат значително по-висок индекс на телесна маса в сравнение от пациентите с отрицателни антитела (при лечение с адалимумаб $28,4 \pm 5,9$ kg/ m2 спрямо $24,3 \pm 2,9$ kg / m2,

и при лекувани с инфликсимаб $25,9 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$ спрямо $22,6 \pm 2,8 \text{ kg / m}^2$ съответно, $p = 0,02$). Използвайки логистична регресия авторите доказват, че изследването на антитела и оценката на теглото могат да предскажат ефекта от лечението, което съвпада с нашите резултати.

Според данните, получени от еднофакторния регресионен анализ злоупотребата с тютюнопушене е рисков фактор за развитие на лекарствено индуцирани неутрализиращи антитела при пациенти с РА, АС и ПсА, лекувани с TNF- α , анализирани на 12 и 24 месец от начало на лечението. (респективно $OR_{12}=3.3677$, $OR_{24}=3.9925$). Данните ни са подобни на Hwang et al. (4) според които пациентите, които пушат образуват сигнификантно по-често лекарствено индуцирани антитела към TNF- α блокери медикаменти, използвани за лечение на ревматолигични заболявания отколкото непушачите ($p=0.01$).

Чрез еднофакторен регресионен анализ не се доказва прогностична стойност на приема на алкохол за развитие на лекарствено индуцирани неутрализиращи антитела при пациенти с РА, АС и ПсА, лекувани с TNF- α . Тези данни противоречат на изследванията на други изследователи. Вероятна причина за това е липсата на коректна информация от нашите болни по отношение на прием на алкохол.

Противоречивостта на данните за значението на наднорменото тегло, тютюнопушене и приема на алкохол като рискови фактори за синтез на лекарствено индуцирани неутрализиращи антитела при пациенти с РА, АС и ПсА, лекувани с TNF- α блокери изисква провеждане на многофакторен регресионен анализ, включващ клинични, клинично-лабораторни, имунологични данни за съставяне на прогностични модели за увеличаване на ефективността от лечението с биологични медикаменти.

Заклучение:

Проблемът с лекарствено индуцираните неутрализиращи антитела има голямо социално, икономическо и дори психологическо значение върху пациентите, лекарите и системата на здравеопазването. Данните от нашето изследване доказаха значителната роля на наднорменото тегло и тютюнопушенето за синтеза на лекарствени антитела, но не успя да докаже ролята на приема на алкохол. Тези данни от нашия и световния опит биха били основа за мониториране на лечението с биологични медикаменти при лица с ревматични заболявания.

Литература:

1. Gonzalez-Quintela A., B. Arturo, L. Loidi et al., "Serum TNF- α levels in relation to alcohol consumption and common TNF gene polymorphisms", Alcohol, September 2008, Volume 42, Issue 6, 513 – 518.
2. Glinborg B., P. Højgaard, M. Lund Hetland et al., "Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor- α inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide", DANBIO registry, Rheumatology (Oxford), 2016, Apr; 55 (4):659-68
3. Højgaard P., B. Glinborg, M. Hetland et al., "Association between tobacco smoking and response to tumour necrosis factor α inhibitor treatment in psoriatic arthritis: results from the DANBIO registry". Ann Rheum Dis. 2015, Dec; 74 (12):2130-6.
4. Hwang J., H. Kim, H. Jeong et al., "Higher body mass index and anti-drug antibodies predict the discontinuation of anti-TNF agents in Korean patients with axial spondyloarthritis", Rev B Ras Reumatol, 2017, 57 (4) :311–319.

5. Karaahmet O., A. Bal, D. Dulgeroglu et al., "Effect of Exposure to Tobacco Smoke on Response to Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis", *Iranian Journal of Public Health*, 2016, 45(3):396-398.
6. Karlson E., S. Chang, J. Cui et al., "Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis", *Ann Rheum Dis*, 2010, 69:54-60.
7. Ouchi N., S. Kihara, Y. Arita et al., "Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway", *Circulation*, 2000, 102:1296–1301.
8. Pala O., S. Messing, A. Hopkins et al., "FRI0170 Effect of alcohol on response to therapy with TNF- α inhibitors for rheumatoid arthritis: Results from corona registry", *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013 r;71:369.
9. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2017: Raising Taxes on Tobacco
10. Yamamoto K., T. Kiyohara, Y. Murayama et al., "Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease", *Gut*, 2005, 54:789–796

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

РЕВМАТОЛОГИЯТА, РЕВМАТОЛОГЪТ И РЕВМАТОЛОГИЧНО БОЛНИТЕ В УСЛОВИЯТА НА ПАНДЕМИЯ ОТ COVID-19

Красимир Краев¹, Кирил Атлиев², Мариела Генева-Попова³

- 1. Катедра по Пропедевтика на вътрешни болести,
УМБАЛ „Каспела“, Клиника по ревматология**
- 2. Катедра по Урология и обща медицина,
УМБАЛ „Свети Георги“, Спешно отделение**
- 3. Катедра по Пропедевтика на вътрешни болести,
УМБАЛ „Свети Георги“, Клиника по ревматология**

Резюме: За пръв път в своята модерна история ревматолозите също както лекарите от всички други специалности са изправени пред предизвикателството да се грижат за здравето и качеството на живот на своите пациенти в условията на глобална пандемия с неизвестен до момента щам коронавирус SARS-CoV-2, причиняващ заболяването COVID-19.

Всяко лице с хронично медицинско състояние може да се разглежда с повишен риск от развитие на усложнения от новия коронавирус. Въпреки че възрастните, хронично болните и имунокомпрометираните пациенти се смятат за такива с най-голям риск от усложнения няма данни за точната еволюция на заболяването, необходимостта от преустановяването на сегашната терапия, значението на придружаващите заболявания и методите на превенция.

Ключови думи: COVID-19, ревматология, имunosupресия

Abstract: For the first time in its modern history, rheumatologists, like physicians of all other specialties, face the challenge of caring for the health and quality of life of their patients in a global pandemic with a hitherto unknown strain of the coronavirus SARS-CoV-2 causing the disease. COVID-19.

Any person with a chronic medical condition may be considered at increased risk of developing complications from the new coronavirus. Although elderly, chronically ill and immunocompromised patients are considered to be at the highest risk of complications, there is no evidence of the exact evolution of the disease, the need to discontinue current therapy, the importance of comorbidities and prevention methods.

Key words: COVID-19, rheumatology, immunosuppression

Известно е, че имунната супресия, предизвикана от самите системни и възпалителни ревматични заболявания, или от имunosупресивните лекарства, използвани за лечението им, увеличава риска и тежестта на бактериални и опортюнистични инфекции. Рискът от всяка инфекция може да бъде от два до четири пъти по-висок при пациентите с ревматоиден артрит (РА), например, в сравнение с общата популация.

Съществуват данни, че потискането на имунитета води до по-активна и бърза репликация на вируса. Медицинската общност обаче не знае дали ревматичното заболяване или имunosупресията увеличава първоначалния риск от инфекция с COVID-19. В италианско проучване през грипния сезон 2009-2010 г. 160 пациенти с диагноза РА и приемащи биологични лекарства имат по-висок процент на инфекция в сравнение с контрола.

Коронавирус и системното засягане от ревматологичните заболявания

Сами по себе си ревматологичните заболявания, било то системни (Системен лупус еритематозус, Прогресивна системна склероза, Смесена съединително-тъканна болест, Системни васкулити и др), възпалителни (Ревматоиден артрит, Псориатичен артрит, Анкилозиращ спондилит, Реактивен артрит и др) или дегенеративни (Остеоартроза, Подагра и др) много често имат и извънставни прояви като предпочитани органи биват-сърце, бял дроб, бъбреци, очи. Доста често ревматологичните заболявания се съчетават с метаболитни нарушения (диабет), ендокринологични, гастроентерологични и нефрологични заболявания. Всичко това показва, че пациентите с хронични ставни и системни заболявания на съединителната тъкан представляват подходящ терен за развитие и разпространение на корона вирусна инфекция.

Рискът от инфекциозни усложнения варира в зависимост от тежестта и активността на ревматичното заболяване, както и от съпътстващата терапия. Всяка системна имунна болест повишава риска от инфекция, като особено опасни са системните васкулити (1, 2).

В проучване на повече от 16 000 пациенти с РА, е доказана пряка връзка между честотата на инфекцията и усложненията с активността на заболяването. Всяко увеличение на 0,6 единица активност на болестта на РА води до 25% повишен процент на инфекции, изискващи хоспитализация (3).

Особена група от пациенти са тези, при които системно имунно заболяване е засегнало белите дробове, например такива със системен лупус еритематозус (SLE), васкулит или прогресираща системна склероза. Към момента няма доказателства, че несистемните ревматични състояния, включително остеоартрит, подагра или псевдоподагра, причиняват значително потискане на имунитета.

Коронавирус и съпътстващата терапия при пациенти с ревматологични заболявания

Ревматологичните заболявания бидейки в по-голямата си част автоимунни такива се нуждаят от сериозна имunosупресивна терапия. Тук освен класическият кортикостероид и медикаментите от групата на БПАРС (метотрексат, сулфасалазин, лефлуномид) особено значение в последното десетилетие имат и т.нар. биологични медикаменти, които представляват по своята същност антицитоклинови препарати (4, 5, 6).

Биологичните лекарства (инфликсимаб, етанерцепт, адалимумаб), малки молекули (тофацитиниб) или високи дози кортикостероиди могат да се считат за особено вероятни за насърчаване на усложнения, като вторична бактериална инфекция, след всяка вирусна инфекция. Налични са много противоречиви мнения за развитието на инфекции на фона на терапията с биологични медикаменти- има данни че те дори по-скоро помагат, отколкото да вредят по отношение на инфекциите (6, 7, 8). Такова проучване е проведено в Германия сред 947 пациенти с РА и тези, които приемат биологични вещества, по-рядко развиват сепсис и по-рядко се наблюдава смърт след сериозна инфекция, в сравнение с тези пациенти, които не приемат биологичните лекарства. Метотрексатът има минимален риск от повишени инфекции и няма доказателства, че антималярийните лекарства като хидроксихлорохин или сулфасалазин увеличават риска от инфекция(6, 7, 8)..

Поведение по отношение на текущото лечение

Продължете имunosупресивните лекарства, освен ако инфекцията е налице

Текущите лекарства, включително имunosупресивни лекарства, трябва да продължат в настоящата доза на пациента, освен ако няма данни за активна инфекция. Такива лекарства, включително кортикостероидите, никога не трябва да се спират рязко. Спирането или смяната на лекарствата може да доведе до обостряне на системното заболяване, което е рисков фактор за всяка инфекция и нейните усложнения (9, 10).

По време на инфекция, особено при хоспитализиран пациент, имunosупресивната терапия трябва да се спре.

Кортикостероидните и стероидни инжекции трябва да се запазят при тежки случаи

По принцип кортикостероидите инхибират имунния отговор и трябва да се избягват високи дози при всяка инфекция,. Има доказателства, че кортикостероидите могат да увеличат честотата на някои вирусни инфекции, по-специално херпес зостер инфекция. По време на пандемията COVID-19 повечето групи препоръчват кортикостероидите да не се инжектират в ставите или меките тъкани (11).

За разлика от това, кортикостероидите с висока доза могат да потиснат възпалителния отговор и да бъдат полезни за предотвратяване на увреждане на белите дробове, като например при синдром на остър респираторен дистрес (ARDS). Следователно, тези лекарства са били използвани при пациенти с инфекция на COVID-19 и тежко белодробно заболяване (12).

Интравенозни биологични инфузии

Онези пациенти с ревматични / имунни заболявания, които вече получават инфузии на биологични лекарства, трябва да продължат с тези редовни инфузии. Преди началото на всяка инфузия трябва да се смене щателна анамнеза и физикален преглед особено насочени към наличието на симптоми за инфекциозно заболяване. При провеждане на инфузии на няколко пациента едновременно е необходимо осигуряването на достатъчно разстояние между болните.

НСПВС: Използвайте само с повишено внимание

Има противоречиви данни относно безопасността на НСПВС, като ибупрофен, напроксен и НСПВС по лекарско предписание по време на инфекция с COVID-19. На 19 март 2020 г. Световната здравна организация (СЗО) препоръча на хората със симптоми на COVID-19 да избягват приема на противовъзпалителното лекарство ибупрофен. Тук е важен и факта, че използването на НСПВС или парацетамол могат да маскират треска, която потенциално води до последващо забавяне на диагнозата COVID-19 (13,14).

Антималарийни лекарства:

Антималарийните медикаменти, по-специално хидроксихлорохин, се използват за лечение на RA, SLE и други ревматични заболявания повече от 40 години. В допълнение към техния противовъзпалителен ефект е показано, че антималариите пречат на вирусната привързаност при лабораторни проучвания. Тези лекарства се считат за потенциално полезни при лечението на инфекция с COVID-19 и са били използвани при някои пациенти в пика на Китайската епидемия. Има доказателства, че хлорохинът е ефективен, особено при избягване на обостряне на пневмония при пациенти, заразени с COVID-19.12

Особената група от болни с ревматологични заболявания, които се лекуват с медикаменти, представляващи интерес в борбата срещу коронавируса.

В хода на пандемията с COVID-19 световна известност получиха медикаменти, които до този момент бяха част от лечението на възпалителни и системни заболявания на съединителната тъкан напр. chloroquine, tocilizumab и др (15, 16).

Особено внимание се отделя на препарата антималарик-хлороквин и хидроксихлороквин. Докато тяхното действие в ревматологията е известно от дълги години, то механизма им на действие по отношение на коронавирусната инфекция все още е неясно. Непълни са и данните, малко на брой са и контролираните клинични изпитвания, които да докажат недвусмислено ефекта от употребата на тази група медикаменти.

Една от хипотезите за тяхното действие е, че се повишава рН на ендозомите, везикули вътре в клетките, които се използват от вирусите като входни врати за клетките. Ендозомите имат леко киселинно рН, което спомага за улесняване на този процес.хлорохинът може леко да повиши ендозомното рН, което предотвратява сливането и спира вируса да навлезе в клетката. Хлорохинът може също така да блокира ензимите, участващи в сливането между вируса и белодробните клетки, или да затрудни процеса на вирусна репликация.

Друго лекарство, предизвикало интереса на вирусолозите и инфекционистите от целия свят е блокерът на IL-6 tocilizumab.

В хода на различни проучвания и изследвания е установено, че в първата седмица от инфекцията се развива т.нар. цитокинова буря и основна роля за белодробното засягане при този вирус има повишаването на IL-6.

Има също така доказателства, че туморът инхибиторите на некрозния фактор (TNF) могат да бъдат ефективни и в Китай продължава проучване, използващо адалимумаб за инфекция с COVID-19. Налично е и двойно слъпо проучване, започнато в САЩ през март 2020 г. върху IL-6 инхибитора сарилумаб при пациенти с тежка инфекция COVID-19.

Всички тези данни дават огромна надежда на хилядите пациенти, засегнати от COVID-19, както и техните близки. На заден план сякаш остават пациентите, за които тези медикаменти са били животоспасяващи много преди да получат такова медийно и научно внимание. Неизменно това ще доведе до недостиг на тези медикаменти от една страна и до неправилното им и хаотичното им използване от друга. Всички тези медикаменти се изписват от лекар специалист при строг контрол на съпътстващи заболявания и изключване на придружаващи инфекции. При неправилно дозиране и предозиране тези медикаменти могат да бъдат дори животозастрашаващи.

Заклучение

Влиянието на COVID-19 върху пациенти с ревматични / имунни заболявания едва сега започва да се оценява. Предварителните препоръки показват, че пациентите трябва да се държат на техния текущ медицински режим, освен ако не се заразят. В този момент, особено ако този човек е хоспитализиран, всяко имunosупресивно лекарство трябва да бъде спряно, докато всички признаци на инфекция не отшумят. Въпреки опасението, че имunosупресивните медикаменти повишават риска от усложнения от COVID-19, лекарства като антмалариите и някои биологични средства могат да се окажат ефективни при лечение на определени пациенти.

Литература:

1. ACR. Newsletter. March 18, 2020.
2. ACR. Newsletter. March 27, 2020.
3. ACR. Update: COVID-19. Available at: <https://www.rheumatology.org/announcements>. Accessed March 27, 2020.
4. Au, K, High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:785-791.
5. Bello, SL, et al. Incidence of influenza-like illness into a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents. *Reumatismo*. 2012;64:299-306.
6. British Society for Rheumatology. Newsletter. March 25, 2020.
7. CEBM. COVID-19 Registered Trials – and analysis. Updated March 17, 2020. Available at: www.cebm.net/covid-19/registered-trials-and-analysis/. Accessed March 28 2020.
8. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Community Response. Available at: <https://rheum-covid.org/home/>. Accessed March 28, 2020.
9. Favalli EG, et al. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020 Mar 20:102523.
10. Franklin, J, et al. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:308-312.
11. Gautret P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COV-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. ePub: March 20, 2020.
12. Guan WJ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. ePub: February 28, 2020.
13. Joo YB, Lim YH, Kim KJ, Park KS, Park YJ. Respiratory viral infections and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;30;21(1):199.
14. Listing J, et al. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2012;52:53-61.
15. Novartis. Press Release: Novartis commits to donate up to 130 million doses of hydroxychloroquine to support the global COVID-19 pandemic response. March 20, 2020.
16. Richter A, et al. Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1667-1673.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line).2021.Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

РОЛЯТА НА ФАРМАЦЕВТИТЕ ПО ВРЕМЕ НА ПАНДЕМИЯ COVID-19

Евелина Гавазова¹, Даниела Грекова¹, Калина Андреевска²

**1Катедра фармацевтични науки, Фармацевтичен факултет,
Медицински Университет-Пловдив**

**2Катедра Физикохимия, Факултет по химия и фармация, Софийски
Университет "Св. Климент Охридски"**

THE ROLE OF PHARMACISTS DURING COVID-19 PANDEMIC

Evelina Gavazova¹, Daniela Grekova¹, Kalina Andreevska²

**1Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy,
Medical University – Plovdiv, Bulgaria**

**2 Department of Physical Chemistry, Faculty of Chemistry
and Pharmacy, Sofia University "St. Kliment Ohridski"**

Abstract

Since the start of the new Coronavirus (COVID-19) outbreak in December 2019, pharmacists worldwide are playing a key role adopting innovative strategies to minimize the adverse impact of the pandemic. (9) Pharmacists have always been the most accessible health care provider; this is especially true in the era of COVID-19.

Aim of the study is to identify and describe responsibilities and role of community pharmacists and core services provided by them during the COVID-19 pandemic.

Methods: The existing literature in the biggest databases is reviewed. Studies that reported services provided by pharmacists during the COVID-19 pandemic are included.

Result: A positive role is seen in pharmacists acting as first-line healthcare providers, creating public's awareness regarding COVID-19, and being responsible for chronic medication refill during the pandemic. Taking additional responsibilities is summarized in home deliveries and involvement in industrial and corporate efforts to deal with the pandemic.

Conclusion: Pharmacists perceived their role as a positive role during the coronavirus pandemic. Not only they took responsibilities for their daily services during the crises, but they took additional responsibilities to assure patient safety and satisfaction.(10)

Community pharmacies are often the first point of contact with the health system for those with health-related concerns or simply in need of information and reliable, evidence-based advice. Pharmacies provide an essential public service to the whole population through the supply of medicines and pharmaceutical care

Keywords: community pharmacy, pharmacy, pharmacists, Covid-19, pandemic, outcomes

Introduction

Long before the 21st century, human coronaviruses (CoVs) were considered a frivolous pathogen causing the “common cold” in healthy people (11).

The current COVID-19 pandemic is unprecedented, but the global response draws on the lessons learned from other disease outbreaks over the past several decades.

COVs are ecologically diverse with four main subgroups; alpha, beta, gamma, and delta. Named after the crown-like spikes on their surface, seven coronaviruses (229E, NL63, OC43, HKU1) can directly affect humans (13). Coronaviruses (CoVs) are zoonotic, meaning they are spread between animals and people (14). Sometimes, coronaviruses that affect animals evolve and infect humans causing severe symptoms e.g., the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) of 2002 and the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) of 2012.

The novel coronavirus (nCoV) is a new strain that has not been previously identified in humans (14). This particular virus from Wuhan is temporarily termed the 2019 novel coronavirus or 2019-nCoV

COVID-19 is the infectious disease caused by the coronavirus, SARS-CoV-2, which is a respiratory pathogen. WHO first learned of this new virus from cases in Wuhan, People’s Republic of China on 31 December 2019.

Since the start of the new Coronavirus (COVID-19) outbreak in December 2019, pharmacists worldwide are playing a key role adopting innovative strategies to minimize the adverse impact of the pandemic (4)

Pharmacists have always been the most accessible health care provider; this is especially true in the era of COVID-19. While other professionals have closed their doors to patients, community pharmacies remained open to the public despite stricter lockdown restrictions.(4)

As highly trusted healthcare clinicians, community pharmacists play a vital role in closing the gaps that are exacerbated by the additional strain on the system and reduced access to healthcare providers. For low to middle income countries, community pharmacies offer the advantage of medical advice without cost to patients who are unable to afford physician fees.(2)

Aim of the study is to identify and describe responsibilities and role of community pharmacists and core services provided by them during the COVID-19 pandemic.

Methods The existing literature in the biggest databases is reviewed . Studies that reported services provided by pharmacists during the COVID-19 pandemic are included.

Results Pharmacists are having a positive role during the pandemic, taking additional responsibilities and services, and having passive or negative roles. A positive role was seen in pharmacists acting as first-line healthcare providers, creating public’s awareness regarding COVID-19, and being responsible for chronic medication refill during the pandemic. Taking additional responsibilities was summarized in home deliveries and involvement in industrial and corporate efforts to deal with the pandemic. A passive/negative role was seen mostly among hospital pharmacists not being proactive during the pandemic and by pharmacists trying to maximize profits during pandemic time.

As medication experts, community pharmacists also have a role to ensure safe and effective medication therapy, and they also answer questions from prescribers about medicines. In addition, community pharmacists have the responsibility of:

- Ensuring adequate procurement, storage and supply of appropriate stocks of relevant medicines and other medical products and devices to supply the demand, including masks, thermometers and/or other necessary equipment;
- Supporting the continuity of treatments and the responsible use of medicines, including appropriate adherence to treatments. This is especially relevant for people living with long-term conditions, as well as confined or isolated patients;
- Following and contributing to national and/or local strategies for controlling the pandemic, which may include exceptional measures for ensuring rational access to medicines and

medical devices, changes to dispensing regulations, planned distribution of personal protective equipment, among others;

- Informing and educating the public;
- Counselling;
- Referring;
- Promoting disease prevention;
- Promoting infection control;
- Vaccinating (where allowed); and
- Compounding hand sanitiser when necessary (6)

Additionally in some of European countries the pharmacist have specific functions. In Italy through a protocol with the Italian Red Cross, Italian community pharmacies ensured the home delivery of medicines to patients who could not (or should not) leave their homes during the lockdown. (5) In Portugal community pharmacies started dispensing hospital/specialty medicines for patients suffering from HIV, cancer, multiple sclerosis or other diseases so that patients can access their medicines without having to go to a hospital. This service also assures the delivery of medicines at home and pharmaceutical counselling. (12)

In Spain victims of domestic abuse can use a codeword (“Mask19”) at the pharmacy to summon police help during the lockdown. (3) The General Council of Pharmaceutical Colleges proposed to the Ministry of Health the distribution of masks at no profit by community pharmacies. (7)

In the USA Licensed pharmacists were authorised to order and administer rapid COVID-19 tests to patients. (15) The State of New York empowered pharmacists to vaccinate against COVID-19 when a vaccine becomes available. (8) The American Pharmacists’ Association has urged health insurers and pharmaceutical benefit managers to immediately remove/waive any administrative barriers. (1)

Conclusion Pharmacists perceived their role as a positive role during the coronavirus pandemic. Not only they took responsibilities for their daily services during the crises, but they took additional responsibilities to assure patient safety and satisfaction.(5)

The International Pharmaceutical Federation (FIP) also take care about the global pandemic and making a numerous of guidelines for pharmacists and the pharmacy workforce, notices and summaries about prevention and carries. The purpose of the documents is to provide relevant information and guidelines on the COVID-19 pandemic for pharmacists and the pharmacy workforce, both in a primary care context (i.e., community pharmacies and primary healthcare facilities) and in hospital settings and aims to assist pharmacists and the pharmacy workforce in preventing the spread of the disease and contributing to its efficient management in the healthcare system. (6)

Community pharmacies are often the first point of contact with the health system for those with health-related concerns or simply in need of information and reliable, evidence-based advice. Pharmacies provide an essential public service to the whole population through the supply of medicines and pharmaceutical care. Ensuring the continuity of these services is essential both in normal circumstances and during times of crisis or emergencies, such as the COVID-19 pandemic. As medication experts, community pharmacists also have a role to ensure safe and effective medication therapy, and they also answer questions from prescribers about medicines.

References:

1. American Pharmacists' Association. APhA Urges Insurers, PBMs to Immediately Remove Barriers on Prescription Drug Refills for Coronavirus Preparedness. 2020 [cited 2020 July 8]. Available from: www.prnewswire.com/news-releases/apha-urges-insurers-pbms-to-immediately-remove-barriers-on-prescription-drug-refills-for-coronavirus-preparedness-301022567.html.
2. Bukhari N, Rasheed H, Nayyer B, Babar Z-U-D. Pharmacists at the frontline beating the COVID-19 pandemic. *J Pharm Policy Pract*. 2020 Dec;13(1).

3. Burgen S. Women killed in Spain as coronavirus lockdown sees rise in domestic violence. *The Guardian*. 2020 April 28.
4. Elbeddini, A., Prabakaran, T., Almasalkhi, S. et al. Pharmacists and COVID-19. *J of Pharm Policy and Pract* 13, 36 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40545-020-00241-3>
5. Federfarma. Emergenza coronavirus e consegna farmaci a domicilio, iniziativa Croce Rossa Italiana in collaborazione con Federfarma. 2020 [cited 2020 July 8]. Available from: www.federfarma.it/Edicola/Filodiretto/VediNotizia.aspx?id=20996&titolo=Emergenza-coronavirus-econsegna-farmaci-a-domicilio,-iniziala.
6. www.fip.org/file/4729
7. General Pharmaceutical Council of Spain. Los farmacéuticos ofrecen a Sanidad la distribución gratuita de mascarillas a través de las farmacias. 2020 [cited 2020 July 8]. Available from: www.portalfarma.com/Profesionales/consejoinforma/Paginas/2020-propuesta-distribucion-gratuitamascarillas-farmacia.aspx.
8. Hoylman B. As Scientists Race To Develop Covid-19 Vaccine, Senate Passes Hoylman-Paulin Legislation To Expand Access To An FDA-Approved Vaccine. 2020 [cited 2020 July 8]. Available from: www.nysenate.gov/newsroom/press-releases/brad-hoylman/scientists-race-develop-covid-19-vaccine-senate-passes-hoylman.
9. Marilia Berlofa Visacri, Isabel Vitoria Figueiredo, Tacio de Mendonca Lima, Role of pharmacist during the COVID-19 pandemic: a scoping review, *medRxiv* 2020.06.30.20143859; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20143859>
10. Mukattash TL, Jarab AS, Mukattash I, et al. Pharmacists' perception of their role during COVID-19: a qualitative content analysis of posts on Facebook pharmacy groups in Jordan. *Pharm Pract (Granada)*. 2020;18(3):1900. doi:10.18549/PharmPract.2020.3.1900
11. Paules, C. I., Marston, H. D., & Fauci, A. S. (2020). Coronavirus Infections — More Than Just the Common Cold. *Jama*. doi: 10.1001/jama.2020.0757
12. Portuguese Pharmaceutical Society. Operação Luz Verde - Dispensa de medicamentos hospitalares em farmácias comunitárias e ao domicílio. 2020 [cited 2020 July 8]. Available from: www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/noticias/Perguntas_frequentes_med_hosp.pdf.
13. CDC. (2020, January 24). 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
14. WHO. (n.d.). Novel Coronavirus (2019-nCoV) advice for the public. Retrieved from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
15. United States Department of Health and Human Services. HHS Statements on Authorizing Licensed Pharmacists to Order and Administer COVID-19 Tests. 2020 [cited 2020 July 8]. Available from: COVID-19 pandemic: Guidelines for pharmacists and the pharmacy workforce | Page 22 of 29 www.hhs.gov/about/news/2020/04/08/hhs-statements-on-authorizing-licensed-pharmacists-to-orderand-administer-covid-19-tests.html.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

ЗНАЧЕНИЕ НА ЕЛЕКТРОННОТО ЗДРАВЕОПАЗВАНЕ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА ФАРМАЦЕВТИЧНАТА ГРИЖА

Анна Михайлова¹, Кристина Килова², Десислава Бакова³

¹ Медицински Колеж, Медицински университет-Пловдив

² Катедра Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение, ФОЗ, Медицински университет-Пловдив

³ Катедра Управление на здравните грижи, ФОЗ, Медицински университет-Пловдив

THE IMPORTANCE OF E-HEALTH FOR OPTIMIZATION OF PHARMACEUTICAL CARE

Anna Mihaylova, Kristina Kilova, Desislava Bakova

¹ Medical College, Medical University of Plovdiv

² Department of Medical Informatics, Biostatistics and E-Learning, FPH, Medical University of Plovdiv

³ Department of Health Care Management, FPH, Medical University of Plovdiv

Abstract: E-health is a rapidly developing field in which medical informatics, public health, the provision of health and services and information interact through the use of modern information and communication technologies.

EU documents adopt the concept of digital health and care, which covers tools and services using information and communication technologies (ICT), in order to improve prevention, diagnosis, treatment, monitoring and management of health and lifestyle.

The electronization of healthcare, as a global trend, is becoming increasingly important in Bulgaria as well. So far in our country some separate activities and services have been digitalized and local registers and databases have been built, but there is no complete software solution and a unified information system to serve the electronic management of the health sector.

The digitalization of healthcare in our country will contribute to providing citizens and medical professionals with systematized and summarized medical information, which is important in the process of diagnosis, determination of therapeutic plan, prescribing digital prescription, providing treatment, rehabilitation and medical care and saving lives.

Keywords: E-health, e-prescription, e-file, pharmaceutical care

Електронното здравеопазване е бързо развиваща се област, в която си взаимодействат медицинската информатика, общественото здравеопазване, предлагането на здравни и услуги и информация чрез използване на съвременни информационни и комуникационни технологии. Употребата на терминът „електронно здравеопазване“ зачестява в края на 90-те години на 20 в. С по-широкото навлизане на Интернет в началото на новото хилядолетие се появяват нови възможности и предизвикателства пред традиционната индустрия за информационни технологии в областта на здравеопазването - възможност потребителите да взаимодействат онлайн с бизнес системи, подобрени възможности за предаване на данни от институция към институция, нови възможности за комуникации между самите потребители. Според СЗО подходящото събиране, управление и използване на информацията в здравните системи „ще определи ефективността на системата при откриване на здравословни проблеми, определяне на приоритети, определяне на иновативни решения и разпределяне на ресурси за подобряване на здравните резултати“.

В документите на ЕС е възприето понятието „дигитално здравеопазване и грижи“ (digital health and care), което обхваща инструменти и услуги, ползващи информационни и комуникационни технологии (ИКТ), с цел да се подобрят превенцията, диагностиката, лечението, наблюдението и управлението на здравето и начина на живот.

ЕС предприема множество инициативи за ускоряване развитието на електронното здравеопазване предвид потенциала му за подобряване достъпа до грижи, качеството на грижите и повишаване ефективността на здравния сектор.

Фармацевтичните грижи са съставна част от съвременната аптечна практика, която изисква пряка съвместна работа на фармацевта с пациента и сътрудничество с останалите специалисти за постигане на терапевтичните цели. Дигитализирането на здравеопазването и на обществото като цяло предоставя възможности за подобряване на фармацевтичната грижа в посока на иновативни форми на развитие, което ще увеличи достъпа до висококачествена професионална помощ за пациентите. От друга страна ще оптимизира здравните резултати от предписване, отпускане и рационална употреба на лекарствените продукти.

Електронното здравно досие е хранилище за здравна информация, отнасяща се до един субект на здравни грижи, във формат подходящ за електронна обработка. Целта на електронното здравно досие е да осигури на гражданите и медицинските специалисти обобщена медицинска информация, която е от значение в процеса на диагностика, определяне на терапевтичен план, както и предоставяне на лечение и рехабилитация.

Обикновено данните от електронното здравно досие на пациентите автоматично се прехвърлят към специализирани медицински регистри по определени критерии (регистри на диабетно болни, с психични заболявания, регистър на ваксинациите и др.).

Освен набор от услуги за безопасно и сигурно събиране, обработване, съхраняване и предоставяне на структурирани пациентски медицински данни в електронен вид, електронното здравно досие позволява реализирането и на други услуги, като:

- набор от услуги, който дава възможност за събиране, преработка, съхранение и бързо извличане на базови данни за пациенти в спешни ситуации;
- услуга, която предоставя съответни данни за здравно осигурителни разходи за назначено лечение, предписани и отпускати лекарства, медицински изделия и др.;

- набор от услуги, който дава възможност за управление на целия жизнен цикъл на изображения от образа диагностика, като събиране, съхранение, архивиране, пренос и доставката им до оторизирани потребители.

Електронната рецепта е цифров вариант на стандартната хартиена рецепта. Лекарят попълва електронно и записва информация за нея в здравната карта на пациента.

Въвеждането на електронна рецепта ще улесни пациентите и лекарите, защото ще даде възможност при допусната грешка при изписването на лекарствата тя да бъде отстранена, без да се налага повторно посещение при лекаря. Очаква се да се подобри и контролът по предписване и отпускане на лекарствени продукти и медицински изделия, като те ще се следят в реално време.

Услуги, които ще могат да се ползват от електронната рецепта

- Е-Рецепта – предписване на лекарства и медицински услуги по електронен път, като се ползват централни регистри и събраните данни също се съхраняват централизирано;
- Е- Разпределение – посредством централизираната обработка на електронните рецепти ще се даде възможност за правилното разпределение на лекарства и услуги;
- Е-Лечение – услуги, свързани със събиране, обработка и предоставяне на съответната медицинска информация свързана с лечението на даден пациент;
- Е-Аптека –поръчка на лекарства без необходимост от физическо посещение на Аптека (няма законов регламент за ЛП по лекарско предписание);
- Е- Статистики – набор от услуги, който ще позволи на МЗ и да подобрят своята лекарствена политика посредством събраната информация за предписваните лекарствени продукти и медицински изделия.

Ползи от Е-рецепта за осигурените лица:

- ✓ наличност на рецептата в електронен формат по всяко време и отвсяка аптека;
- ✓ намаляване на грешките причинени от неточно интерпретиране на ръкописа върху рецептите;
- ✓ история на изписаните лекарства - част от електронното досие;
- ✓ намаляване на времето за чакане в аптеките.

Ползи от Е-рецепта за НЗОК:

- ✓ Намаляване на грешките при отчитане от страна на аптеките към НЗОК, поради контрол в реално време за спазване на нормативни правила по издаване и изпълнение;
- ✓ избягване на технически и умишлени грешки, водещо до намаляване на риск от измами;
- ✓ повишаване ефективността на отчитането;
- ✓ получаване на справки и възможности за по-ефективно планиране и управление на ресурсите.

Ползи от Е-рецепта за доставчици на здравни услуги:

- ✓ намаляване на отделеното време за административни дейности в полза на медицинските процеси;
- ✓ превенция на неправилно изписани лекарства за съответна диагноза;
- ✓ намаляване на грешките причинени от човешки фактор.

Ползи от Е-рецепта за доставчици на фармацевтични услуги:

- ✓ по-малко време за административни дейности и автоматизация на процеса по изпълнение;

- ✓ възможност за обслужване на по-голям брой клиенти;
- ✓ улеснено отчитане и възстановяване на разходите;
- ✓ предоставяне на анонимна база данни за различни научни изследвания, както и по-добро управление на поръчката, доставката и разпределението на лекарствени продукти и медицински изделия.

Личните лекари се насърчават да преминат към електронната система за да намалят шансовете за грешки и да улеснят пациентите си. В световен план дигиталното здравеопазване е внедрено и решава значими проблеми в опазване здравето на населението. В САЩ се наблюдава смъртност по около 7000 души годишно заради неправилен прием на лекарства. Значителен е дялът нещастни случаи дължщи се на нечетливо написани рецепти, които са били неправилно интерпретирани от фармацевтите при изпълнението им в аптеката.

Електронизацията на здравеопазването, като една световна тенденция, все повече се налага и в България. 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.

Книгопис

Mihova P, Vinarova J, Penjurov I. Hospital Information Systems in Bulgaria – 20 Years of Experience. Ukr J Telemed Med Telemat Sci Pract J. 2007;5(3):29–34.

<http://www.mh.government.bg/bg/politiki/strategii-i-kontseptsii/strategii/nacionalna-zdravna-strategiya-2020/>

Стратегия за внедряване на електронното здравеопазване в България. 2006.

WHO. Building Foundations for Ehealth: Progress of Member States : Report of the WHO Global Observatory for EHealth [Internet]. Technical Units; 2006. (Nonserial Publication). Available from: <https://books.google.bg/books?id=T100DgAAQBAJ>

Jones T. Developing an E-Health Strategy: A Commonwealth Workbook of Methodologies, Content and Models. Commonwealth Secretariat; 2011. Available from: <https://books.google.bg/books?id=GgC8dVoi2MwC>

Soltes V, Balloni AJ, Gavurova B, Soltes M, Economic Aspects of a Health System Electronization. In p. 32–49. Available from: <http://services.igi-global.com/resolvedoi/resolve.aspx?doi=10.4018/978-1-4666-6320-6.ch002>

Гълева С, Данова Н, Григоров Е, Електронизация на здравеопазването в България. Годишник по Болнична Фармация, 2018, IV, № 1, с.24-32

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ НА СТУДЕНТИТЕ ОТ
СПЕЦИАЛНОСТ „УПРАВЛЕНИЕ НА ЗДРАВНИТЕ ГРИЖИ“
В УСЛОВИЯТА НА ПАНДЕМИЯТА COVID-19 –
АНКЕТНО ПРОУЧВАНЕ**

Десислава Бакова¹, Мария Семерджиева¹, Боряна Левтерова²

**¹Катедра Управление на здравните грижи,
ФОЗ, Медицински Университет-Пловдив**

**²Катедра Здравен мениджмънт и икономика на здравеопазването,
ФОЗ, Медицински Университет-Пловдив**

**DISTANCE LEARNING OF STUDENTS IN SPECIALTY HEALTH
CARE MANAGEMENT UNDER THE CONDITIONS
OF THE COVID-19 PANDEMIC - SURVEY**

**Maria Semerdjieva, Desislava Bakova, Boryana Levterova
Department of Health Care Management,
Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv
Department of Health Management and Health Economics,
Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv**

Abstract

To alleviate the situation following the introduction of the COVID-19 pandemic, countries have sought to deploy the necessary distance learning opportunities by organizing virtual learning spaces and providing training through various online platforms.

This article presents the results of a survey of students' opinions about distance learning at the Medical University of Plovdiv. An anonymous electronic survey was conducted, in which 68 students in specialty Health Care Management participated. All students used the electronic learning platforms provided by MU-Plovdiv, such as 65.2% had technical problems.

The urgent measures are taken to continue the process of education in higher education were aimed at the systems modernizing, improving the quality of education and its coherence with the needs of society.

Key words: distance learning, COVID-19, students education

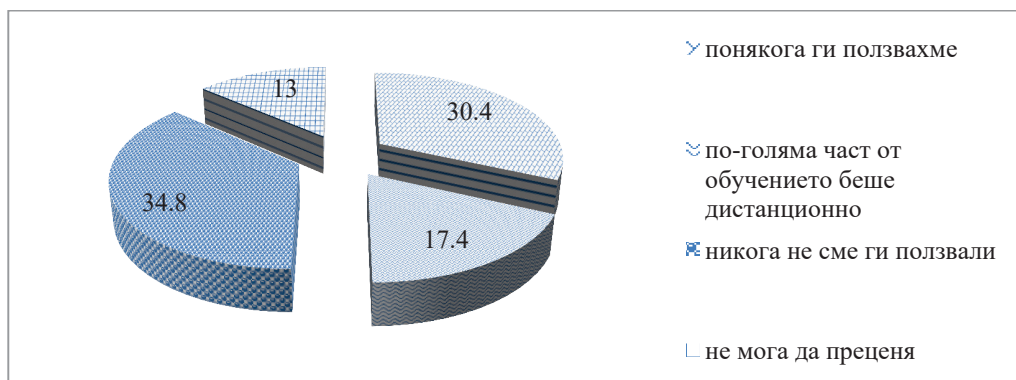
Въведение: В усилията си да облекчат положението след въвеждането на пандемията, причинена от COVID-19, държавите се опитаха да разгърнат необходимите възможности за дистанционно обучение, като организират виртуални учебни пространства и предоставят обучение чрез различни онлайн платформи. Предприетите спешни мерки за продължаване процеса на обучение във висшите училища бяха насочени към модернизиране на системата, повишаване качеството на обучение и съгласуваността му с потребностите на бизнеса и

обществото. Реформата във висшето образование беше осъществена в посока развиване и използване на човешките и материални ресурси с оглед подкрепа и широко разпространение на иновации и дигитализация (Yaneva et al. 2020). Цифровите технологии се интегрират все повече в преподаването и ученето, значително се увеличава качеството на образователните ресурси (Mihaylova et al., 2018). Това дава възможност дистанционната форма да се използва наравно с присъствените форми на обучение – редовна и задочна.

Цел: Настоящата статия представя резултати от проучване мнението на студентите относно дистанционното обучение в Медицински университет-Пловдив.

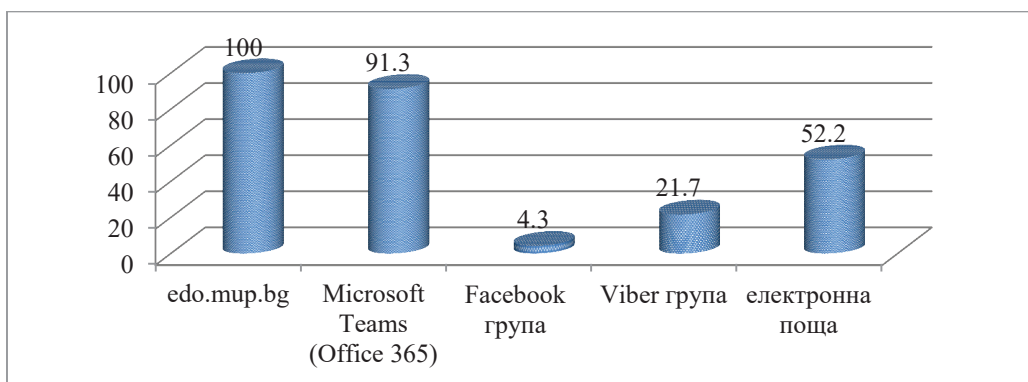
Материал и методи: Проведено е анонимно електронно анкетно проучване (15 април - 30 май 2020 г.), в което участваха 68 студенти от специалност „Управление на здравните грижи“ (ОКС „бакалавър“ и „магистър“), на възраст от 24 до 52 год. (mean 38.21±1.23). То беше реализирано под формата на онлайн анкета със средна продължителност около 15 минути. Данните са обработени със статистически продукт SPSS V. 19.0. Резултатите са представени графично с помощта на MS Excel 2016.

Резултати и обсъждане: От 2014 г. ФОЗ при Медицински университет – Пловдив успешно въведе електронното обучение (edo.mup.bg) за своите студенти, което в голяма степен улесни подготовката на учебните материали. За целите на нашето проучване беше важно да установим, дали студентите са ползвали електронни форми за обучение преди пандемията (фигура 1).



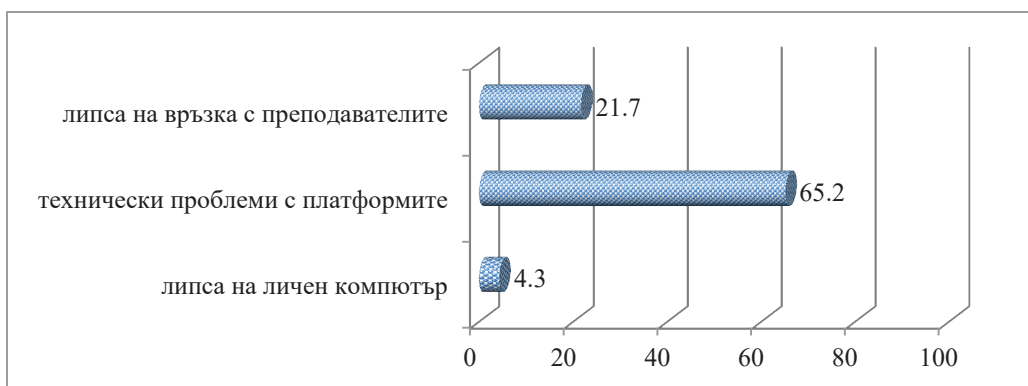
Фигура 1. Колко често ползвахте електронни платформи по време на Вашето обучение преди пандемията?

Във връзка с налагането на ограничения заради COVID-19 в структурите на Медицински университет – Пловдив беше осигурена възможността за ползването на няколко електронни платформи от студентите. На фигура 2 са представени ползваните платформи от студентите по време на обучението.



Фигура 2. Кои платформи използвахте по време на обучението?

Предвид обстановката и някои особености на студентите от специалност „Управление на здравните грижи“ попитахме студентите за затруднения, които са имали по време на дистанционното обучение (фигура 3). Повече от половината студенти (65.2%) са имали технически проблеми с платформите.



Фигура 3. Затруднения по време на обучението

Въведената в Медицински университет – Пловдив дистанционната форма на обучение наложи да се провеждат упражнения, лекции, тестове и изпити чрез електронни платформи (Китова и кол. 2020; Китова и Килова, 2020; Mihaylova et al. 2018). Предизвикателствата пред студенти, преподаватели са много, но един от основните приоритети на Медицински университет–Пловдив се запази, а именно подобряване на качеството на обучение във всички форми включително и в електронна среда (Килова и кол. 2017; Kilova, 2019; Kilova, 2019).

Заключение: Преустановяването на присъствените учебни занятия и продължаването на учебния процес изцяло в онлайн среда като адекватен отговор на въведеното извънредно положение за всички форми на обучение във висшите училища постави образованието в МУ-Пловдив пред нови предизвикателства, с което преподавателите се справиха успешно (Kasnakova et al. 2016; Янева и кол., 2020). Благодарение на качествено проведеното обучение в Медицинските университети се осигуриха възможности и за подготовка на

бъдещите кадри в здравеопазването (Лъчкова, Михайлова-Алакиди, Тодорова, & Райкова, 2012; Kasnakova, 2019).

Литература

Килова К, Матева Н, Стоянова Р, Китова Т. Проучване на преподавателското мнение за използване на информационна система за оценка и мониторинг на качеството на обучение в Медицински университет – Пловдив. Сборник с резюмета и доклади от Първа национална конференция “Общественото здраве – глобален приоритет в науката и практиката”, Варна, 2017: 173-178.

Лъчкова М, Михайлова-Алакиди, В, Тодорова М, Райкова Е. Образователни тенденции и реализация на управленските кадри в сферата на здравните грижи и общественото здраве. Българска Медицина, 2012;II (1)13–20.

Янева А, Матева Н, Килова К. Приложение на сериозните игри в съвременното образование. Здравна политика и мениджмънт. 2020; 20 (извънреден брой): 113-115.

Китова Т, Килова К, Батяева Е. Възможности дистанционното обучение в условия пандемии COVID-19. Сборник тезисов международная онлайн-конференция: Современные вызовы медицинского образования в условиях пандемии: опыт быстрых решений и стратегические инициативы, Караганда, Казахстан, 2020:48-58.

Китова Т, Килова К. Качество дистанционното обучение 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, 2020:46-48.

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, Siedlce, Poland, 2019: 91.

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. 2016; Vol. 5(10): 1-11.

Kilova K. Comparative analysis of survey information systems for improving the quality of education - literature review. Management and Education, 2019; 15(4):119-126.

Kilova K. Quality assessment of the higher education in Bulgaria in the conditions of competition and dynamically developing educational environment. Monografia wieloautorska: Współczesne konteksty edukacji dorosłych, Siedlce, Poland, 2019:15-38.

Mihaylova A, Yancheva L, Petkova-Gueorguieva E, Staynova R, Gueorguiev St. Electronic learning course in the Moolde platform in Medical devices discipline for assistant pharmacist students - necessity and benefits. Сборник резюмета от Национална научна конференция “15 години фармация в Медицински университет – Пловдив”, 2018:18.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**ТРУДОВО-ПРАВНИ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ
ФАРМАЦЕВТ И РАБОТОДАТЕЛ В АПТЕКА
Христо Бургазлив¹, Калина Андреевска²**

**1-Медицински колеж, Университет “проф. Асен Златаров” Бургас
2-Факултет по химия и фармация, СУ „Св.Климент Охридски”**

**LABOR AND LEGAL RELATIONS BETWEEN PHARMACIST
AND EMPLOYER IN PHARMACY
Hristo Burgazliev¹, Kalina Andreevska²**

¹Medical College, University “Prof. Asen Zlatarov ”Burgas

**²Faculty of Chemistry and Pharmacy,
Sofia University "St. Kliment Ohridski"**

Abstract

The profession of pharmacist is a "regulated profession", as the term was introduced in the Bulgarian legislation in 2006 with amendments to the Higher Education Act and the Vocational Education and Training Act. When exercising their profession, pharmacists in their capacity as self-employed or employed persons are also subject to the provisions of the labor legislation. Problems in the protection of their rights arise in connection with some contradictions and gaps in the legal framework governing the issuance of permits for retail trade in medicinal products in pharmacies. The study aims to analyze the problems in establishing employment relationships related to hiring pharmacists to work in pharmacies. Documentary analysis and review of the legislation in Bulgaria was used. Uniform and consistent legislation is needed to ensure the safe exercise of the profession of pharmacist and the protection of the rights of pharmacists in the exercise of the profession. The legislation should adequately regulate the identified problems, taking into account the legal approach to regulating labor relations in the field of pharmacy services to the population.

Key words: pharmacist, employer, legislation, relations

Въведение

Професията фармацевт е "регулирана професия", като терминът е въведен в българското законодателство през 2006 г. с изменения и допълнения на Закона за висшето образование и Закона за професионалното образование и обучение. При упражняване на професията си фармацевтите в качеството си на самонаети или наети лица се подчиняват и на разпоредбите на трудовото законодателство. Проблеми при защита на правата им възникват във връзка с някои противоречия и празноти в нормативната база, уреждаща издаването на разрешения за търговия на дребно с лекарствени продукти в аптека.

Цел, задачи и методи на проучване

Изследването има за цел да анализира проблемите при установяване на трудово-правните взаимоотношения, свързани с наемане на фармацевти за работа в аптеки.

То следва да допринесе пряко за постигането на следните специфични задачи:

- Изследване на опита и традициите на законодателя в Република България в областта на трудово-правните взаимоотношения при наемане на фармацевти за работа в аптеки;

-Идентифициране на добри практики, които да послужат за модел при изработване на *специфична* законодателна уредба за устройството и дейността на аптеките, както и за прецизиране на правата и задълженията на фармацевтите, работещи в тях.

Използван е методът на правноисторическото изследване за анализиране на нормативни актове с ключов, основополагащ характер при легализиране на дейностите в областта на търговията на дребно и едро с лекарства, с акцент трудово-правните отношения. Проведен е сравнителен анализ на нашето законодателство с това на някои европейски страни (Гърция, Република Кипър и Швейцария).

Резултати и дискусия

Първият самостоятелен Закон за лекарствените средства и аптеките в хуманната медицина (ЗЛСАХМ), (обн. в ДВ бр. 36 от 18 април 1995 г.) , в глава седма регламентира редът, по който се извършва търговия на дребно в аптеките. Съгласно разпоредбата на чл.69 от същия закон, както и в изменения и допълнен през 2000 г. и 2002 г. ЗЛАХМ (Закон за лекарствата и аптеките в хуманната медицина) е запазено правото разрешение за откриване на аптека да има само магистър-фармацевт. С приемнето на новия Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина(обн. ДВ. бр.31 от 13 Април 2007 г.) се ликвидира т.нар. „етичен модел“- един фармацевт да притежава една аптека и се дава право търговия на дребно с лекарствени продукти да извършва всяко физическо или юридическо лице, регистрирано като търговец по българското законодателство или по законодателството на държава членка, което е сключило трудов договор или договор за управление на аптеката с магистър-фармацевт, а в предвидените от закона случаи - с помощник-фармацевт, като на територията на Република България може да открие не повече от 4 аптеки (Чл. 222. (1) (Обявена за противоконституционна с РКС № 5 от 2008 г. - ДВ, бр. 65 от 2008 г., изм. - ДВ, бр. 71 от 2008 г., в сила от 26.07.2008 г.)

От този момент фармацевтите, които са наети служители, влизат в трудово-правни взаимоотношения с работодател според КТ, който регламентира видовете трудови договори и правото на обезщетение при едностранна промяна на задълженията по трудовото правоотношение.

Един от нерешените въпроси при наемане на фармацевти е изискването трудовият договор с магистър фармацевта - ръководител на аптека да е сключен преди подаване на заявление за издаване на разрешение за търговия на дребно с лекарствени продукти в аптека. Разрешенията се издават от изпълнителния директор на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ). В едномесечен срок от постъпване на документацията изпълнителният директор на ИАЛ, след становище на Експертния съвет по търговия на дребно с лекарствени продукти, издава разрешение за извършване на търговия на дребно с лекарствени продукти в аптека или прави мотивиран отказ за издаването на разрешение. В хода на административната процедура е възможно заявителят да получи отказ. Фармацевтът, който е назначен със сключен трудов договор за изпитване се изправя пред възможността да загуби работата си без право на обезщетение и заплащане.

Заявителят прилага екземпляр от трудов договор с магистър-фармацевт, ръководител на аптеката, за която се иска разрешение, към който не се изисква доказателство за подадено до НАП Уведомление по чл.62, ал.5 от КТ. Работодателят и служителят не могат да се уговорят за дата на започване на работа, преди да е получено завереното уведомление от НАП. Отсъствието на такава изискване води до порочни практики като представяне в ИАЛ на неписани в НАП трудови договори, което е в ущърб на правата на наетите фармацевти.

Особеност при попълване на реквизитите на трудовия договор, сключен с магистър-фармацевта, е изискването за изрично упоменаване на адреса на аптеката, за която се иска разрешение, тъй като съгласно чл. 223, ал.1 от ЗЛПХМ магистър-фармацевт или помощник-фармацевт може да бъде ръководител само на една аптека и задължително работи в нея.

По друг начин са уредени действията на собствениците на аптеки, които желаят да сключат договор с НЗОК. Уведомлението до НАП за вписани трудови договори задължително се прилага към заявлението за сключване на договор за отпускане на лекарствени продукти, заплащани напълно или частично от НЗОК.

Неяснота в ЗЛПХМ има и по отношение на текста на чл.236, ал.1 от ЗЛПХМ, според разпоредбата на който аптеката не може да бъде затворена за повече от 30 дни в рамките на една календарна година поради отсъствие на ръководителя ѝ. В случаите, когато работодателят реши да преустанови дейността на аптеката поради сезонност, ремонт или друга причина за срок по-дълъг от посочения, но без да е прекратено разрешението на аптеката, ръководителят по силата на закона не може да бъде наеман на работа в друга аптека. Необходима е законодателна промяна, която да уреди възможността фармацевтите да упражняват професията си при тези обстоятелства.

Преустановяване на трудова дейност за самоосигуряващите се лица е уредена в чл.1, ал.1 от Наредбата за общественото осигуряване на самоосигуряващите се лица, българските граждани на работа в чужбина и морските лица (НООСЛБГРЧМЛ), задължението за осигуряване за лицата по чл. 4, ал. 3, т. 1 – 4 от Кодекса за социално осигуряване (КСО) – еднолични търговци, съдружници в търговски дружества, собственици на ЕООД, физически лица – членове на неперсонифицирани дружества, земеделски производители, тютюнопроизводители, лица, упражняващи по регистрация свободна професия или занаятчийска дейност, възниква от деня на започване или възобновяване на трудовата дейност и продължава до нейното прекъсване или прекратяване. В разпоредбата на чл.1, ал.2 от НООСЛБГРЧМЛ е регламентирано, че започването, прекъсването, възобновяването или прекратяването на всяка трудова дейност, за която е регистрирано самоосигуряващото се лице, се установяват с декларация по утвърден образец от изпълнителния директор на Националната агенция за приходите (НАП), подадена до компетентната териториална дирекция на НАП и подписана от самоосигуряващото се лице в 7-дневен срок от настъпване на обстоятелството. Тази уредба отново не корелира с разпоредбата на чл.236, ал.1 ЗЛПХМ. Други вид договор, с който фармацевтите могат да изпълняват задълженията си като ръководители на аптеки е договор за възлагане на управлението (мениджърски договор или договор за управление и контрол -ДУК), който е вид граждански договор, като последиците му се приравняват на тези по трудово правоотношение за целите на социалното осигуряване. В Решение № 306 от 25.06.2012 г. на ВКС по гр. д. №1387/2011 г., IV г. о. се посочва, че: „...правоотношението, което се създава между управителя и управляваното от него ООД, възниква от избора на управителя...“ Това правоотношение не е трудово, има мандатен характер и се регламентира от нормите на гражданското и търговското право. Отношенията между управителя и дружеството се уреждат с договор за възлагане на управлението, който съгласно чл. 141, ал. 7 ТЗ следва да е писмен. ДУК е приравнен на ТД за целите на осигурителното и данъчното законодателство, но не е приравнен на ТД за целите на Кодекса на труда. Поради това за ДУК не се попълва трудова книжка и времето не се счита за трудов стаж.

Изискването за трудов стаж по специалността фармация в този случай се постига по следния начин, уточнен с Писмо на НАП № 94-00-219 от 01.08.2013 г. :Относно: полагане на личен труд от съдружник/ЕСК/управител в дружество с ограничена отговорност, във връзка с предмета на дейност на същото.

За целите на данъчното облагане по реда на ЗДДФЛ, доходът от полаган личен труд от съдружник в дружеството се третира като доход от трудово правоотношение, независимо от вида на сключения договор (възникнало правоотношение), като съгласно действащото законодателство не са предвидени ограничения относно размера на изплащания доход. Трудов стаж по специалността фармация се зачита в случаите, когато фармацевтът се осигурява на минимален осигурителен доход за длъжността, посочени в Класификация на икономическите дейности в 47.73 - Търговия на дребно с лекарства и други фармацевтични стоки.

В отношенията работодател-работник много често вторият се оказва в по-неизгодна позиция. Служителите обикновено са отлично запознати със своите задължения, но знаят малко относно правата си. Прекратяване на договор без предизвестие, системно забавяне на заплатата, неправомерно уволнение по време на майчинство, осигуряване върху по-нисък от реалния доход, изплащане на минимални осигуровки на своите служители и останалата част от възнаграждението „на ръка“. Ако работникът следи за своите законни права и интереси, не би трябвало да подписва трудов договор с определено възнаграждение, по-ниско от реално получаваното. Такъв договор противоречи на закона и морала. Подписвайки нереален договор, работникът доброволно се съгласява в случай на заболяване, бременност или отпуск да получава обезщетение на базата на внасяните осигуровки. При прекратяване на ТПО работникът може да претендира за обезщетение в размер на вписаното в трудовия договор брутно трудово възнаграждение.

В длъжностните характеристики на наетите фармацевти се описват подробно всички задължения, свързани с изпълнението на работата в аптеката. Отговорният магистър-фармацевт по чл.34 от ЗКНВП носи отговорност за изпълнението на мерките, предвидени в Закона за контрол върху наркотичните вещества и Лицензията за наркотични вещества, работи при спазване на изискванията на ЗКНВП, обн.,ДВ бр.81 от 2000г., Наредбата за условията и реда за издаване на лицензии за дейности с наркотични вещества за медицински и ветеринарномедицински цели и Наредба №21 на МЗ от 2000г. за изискванията към документацията и отчетността при извършване на дейности с наркотични вещества и техните препарати (обн.,ДВ бр.86 от 2000г.)

През последните години настъпиха промени в нормативната уредба, които вменяват нови задължения на фармацевтите, за които не е предвидено адекватно заплащане на труда. Задължения по Делегиран регламент (ЕС) 2016/161 на Комисията от 2 октомври 2015 година за допълване на Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета чрез установяване на подробни правила за показателите за безопасност, поставени върху опаковката на лекарствените продукти за хуманна употреба. Задължение за подаване на информация към ИАЛ на основание НАРЕДБА № 4 от 31.05. 2019 г. за специализираната електронна система за проследяване и анализ на лекарствените продукти, включени в Позитивния лекарствен списък.

В същото време в тази наредба присъстват задължения за фармацевтите, които не могат да бъдат спазени. Такава е разпоредбата на чл.20, ал.1, буква г от Наредба № 28 от 9 декември 2008 г. за устройството, реда и организацията на работата на аптеките и номенклатурата на лекарствените продукти, издадена от министъра на здравеопазването, обн. ДВ. бр.109 от 23 Декември 2008 г., според която ръководителят на аптеката е отговорен за качеството, срока на годност и начина на съхранение на лекарствените продукти в аптеката и в дома на пациента.

Анализът на аптечните закони в трите избрани от нас страни (Германия, република Кипър и Швейцария) показва, че собственик на аптека може да е само магистър-фармацевт сам или в съдружие, но със задължително притежание на 51% от дяловете на дружеството. Юридическа форма на аптеката: едноличен търговец /Е.Т./, дружество с ограничена отговорност/ ООД/ и кооперация. Разрешението се издава на магистър-фармацевт в качеството му на медицински специалист, а не на търговец. Фармацевтите, които работят като наети лица, сключват трудов договор с работодател по реда на трудовото законодателство във всяка страна (провинция за Германия или кантон за Швейцария). Докато в Швейцария и Кипър един фармацевт може да притежава само една аптека, то в Германия един фармацевт може да е собственик на една аптека и до три филиала.

Заклучение

Необходима е единна и последователна нормативна уредба, която да обезпечава сигурното упражняване на професията фармацевт и защита на правата на фармацевтите при упражняване на професията. Нормативната уредба следва да регулира адекватно

установените проблеми, съобразявайки се със законовия подход на регулиране на трудовите отношения в областта на аптечното обслужване на населението.

Автор за кореспонденция:

Associate professor Kalina Andreevska, PhD
Faculty of Chemistry and Pharmacy,
Sofia University "Saint Kliment Ohridski",
1 James Bourchier blvd., 1164 Sofia, Bulgaria
E-mail: andreevska@abv.bg

Литература

Димитрова Зл, Андреевска К, Георгиев С, Димитров Д. История на фармацията. С., УИ „Св. Климент Охридски“, 2010.

Димитрова Зл, Гетов И. Основи на аптечната практика и бизнес. София, УИ „Св.Климент Охридски“, 2009.

Становище на НАП, изх. № 23-22-2429/2011 г., относно: Заличаване на декларации Окд 5 за прекъсване на дейност на самоосигуряващо се лице, поради неизяснена фактическа обстановка.

Становище на НАП, изх. № 94-00-219 от 01.08.2013 г., относно: Полагане на личен труд от съдружник в ДОО във връзка с предмета на дейност на същото.

Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte; HMG, Швейцария, в сила от 1.01.2002г. Bundesrecht konsolidiert: Gesamte Rechtsvorschrift für Apothekengesetz, Fassung vom 21.11.2020, betreffend die Regelung des Apothekenwesens (Apothekengesetz).

Οι περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης, Република Кипър, в сила от 1.01. 2001г

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

ИЗСЛЕДВАНЕ НА ХИМИЧЕН СЪСТАВ И ОСТРА ТОКСИЧНОСТ НА ЕКСТРАКТ ОТ SIDERITS SCARDICA

Николай Янчев¹, Надежда Петкова², Делян Делев¹

**1 Катедра „Фармакология и клинична фармакология“,
Медицински Университет Пловдив**

**2 Катедра „Органична химия и неорганична химия“,
Университет по хранителни технологии Пловдив**

CHEMICAL COMPOSITION AND ACUTE TOXICITY STUDY OF SIDERITIS SCARDICA EXTRACT

Nikolay Yanchev¹, Nadezhda Petkova², Delyan Delev¹

**1 Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology,
Medical University of Plovdiv,**

**2 Department of Organic Chemistry and anorganic Chemistry,
University of Food Technologies Plovdiv**

Abstract

Sideritis scardica is endemic to the Balkan Peninsula, a plant known to ethnopharmacology since ancient times. It is most often used as a decoction or infusion and is indicated for dyspeptic complaints, colds, bronchial infections. Its rich composition of biologically active substances determines its pharmacological potential and in recent decades a number of papers have been published examining its neuroprotective, antidementive and antiphlogistic properties. At the same time, official data on the toxicity of the herb are scarce.

In this report, the research team presents an analysis of the phytocomponents of aqueous methanol extract from *Sideritis scardica*, as well as determination of its antioxidant properties by classical methods. High antioxidant activity has been documented by four spectrophotometric methods, as well as values for total polyphenols of 89 mg GAE / g and total flavonoids mg 22 QE / g per gram of dry extract. The authors did not record pathological changes and manifestations of toxicity or mortality in acute treatment of male Wistar rats with doses of 1000, 2000, 5000, 10 000 mg / kg bw. According to the Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (GHS), the test extract can be classified in category 5 (chemicals with oral and dermal LD50 values from 2000 to 5000 mg / kg bw) and be considered low toxic.

Keywords: sideritis, polyphenols, toxicity, antioxidant activity, wistar rats

Въведение

Sideritis scardica, наричан у нас Пирински или Мурсалски чай, е ендемично за балканския полуостров растение, познато на етнофармалогията от древността. От 1989 г. *Sideritis scardica* е включен в Червения списък на България, а IUCN (Международен съюз за опазване на природата и природните ресурси) класифицира растението като потенциално застрашено през 2001 г., но през последните години се наблюдава засилен интерес към култивираното производство на тази култура. Името произхожда от гръцки език - сидерос (желязо), и се предполага, че растението преди е било използвано за третиране на рани от порезни оръжия. [1] Употребява се най-често като отвара или инфуз и според доклад на Европейската агенция по лекарствата ЕМА (или по-специално на НРМС, нейното подразделение за фитопрепарати) е показано при диспептични оплаквания, простуда и бронхиални инфекции. Богатият състав от биологично активни вещества – (включващ полифеноли, флавоноиди, орагнични киселини, дитепреди и зависещ от местоположението и начинът на култивиране на растението) се характеризира с изразена на антиоксиданта активност и е определящ за фармакологичния му потенциал, като през последните десетилетия са публикувани редица трудове, изследващи невропротективните, антидементивните и антифлогистичните му свойства [2,3]. Въпреки, че ЕМА определя билката като нетоксична, (същевременно не се препоръчва употребата при деца), официалните данни за токсичността ѝ остават оскъдни [4].

Цел

Целта на настоящия доклад е да представи общ анализ на фитокомпонентите на воднометанолов екстракт от *Sideritis scardica*, получен чрез разпръсквателна сушилка, както и определяне на антиоксидантните му свойства чрез класически методи, а също и резултати от изследване на острата му токсичност при плъхове.

Материали и методи

Определяне на захари:

Хроматографските анализи се провеждат на високоефективен течен хроматограф HPLC Elite Chrome Hitachi, оборудван с помпа LC-20 AD, колонен термостат, рефрактометричен детектор Chromaster 5450 и софтуерна програма. За хроматографското разделяне и количественото определяне на захари в екстракт от мурсалски чай се използва се използва колона Shodex® Sugar SP0810 (300 mm × 8.0 mm i.d.) с Pb²⁺ и предколона Shodex SP - G (5 μm, 6 × 50 mm) и мобилна фаза д. H₂O. Мобилната фаза се филтрува под вакуум през 0,2 μm мембранен филтър (Sartorius AG, Goettingen, Germany). Всички проби преди инжектиране се филтруват през филтри ISOLab (Germany) с диаметър 4 mm и размер на порите 0,45 μm. Обемът на инжектираната проба е 20 μl. Пробите са анализирани със скорост на потока 0,5 mL/min, температура на колоната 80 °C, температура на детектора 35 °C. Концентрациите се изчисляват като площите на получените пикове се заместват в уравнения на стандартните прави представени в таблица 1, където Y е площ, а x - концентрацията на съответния стандарт, mg/mL [5].

Определяне на общи феноли

Количеството на общите феноли в получените екстракти е определено по метода на Folin–Ciocalteu. Към екстрактът от мурсалски чай (0.2 ml) се добавя 1 ml реактив на Folin–Ciocalteu (разреден 5 пъти) и 0.8 ml 7.5% Na₂CO₃. След 20 минути абсорбцията се измерва при 765 nm срещу празна проба. Резултатите се представят като милиграм еквиваленти галова киселина за грам (mg GAE/g сухо вещество) [6,7].

Определяне на общи флавоноиди

Съдържанието на общи флавоноиди в екстрактите също е определено спектрофотометрично с използване на $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ [8]. Резултатите са представени като милиграм еквиваленти кверцетин mg QE/g сухо вещество

Определяне на антиоксидантна активност

DPPH Метод:

Изследваният екстракт (0.15 ml) се смесва с 2.85 ml прясно приготвен разтвор на DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) (0.1 mM в метанол). Реакционната смес се инкубира на тъмно за 15 min при 37 °C. Редукцията на абсорбцията се отчита спектрофотометрично при 517 nm [6].

ABTS метод:

ABTS радикалът се приготвя чрез смесване в еквимоларни количества ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (7 mM в д. H_2O) и калиев персулфат (2,45 mM във вода) и престой за 16 h на тъмно. Преди анализ 2 ml от ABTS радикала се разтварят в метанол в съотношение 1:30 до получаване на крайна адсорбция $1,0 \pm 1,1$ при 734 nm. За анализа: 0,15 ml от изследвания екстракт се смесва с 2,85 ml прясно приготвен разтвор на ABTS радикала. Реакционната смес се инкубира на тъмно за 15 min при 37 °C. Редукцията на адсорбцията се отчита спектрофотометрично при дължина на вълната 734 nm [9].

FRAP метод:

Реактивът се приготвя от смесването на предварително приготвени 0.3 M ацетатен буфер с pH 3.6, 10 mM 2,4,6-tripirydil-s-triazine (TPTZ) и 20 mM $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$ в съотношение 10:1:1. Изследваният екстракт (0.1 ml) се добавя към 3 ml FRAP реагент. Реакционната смес се инкубира за 5 min при 37 °C на тъмно. Абсорбцията на формираното цветно съединение се измерва при дължина на вълната 593 nm [10]. Резултатите от антиоксидантната активност се изразяват като mM Trolox еквиваленти за g суха суловина (mM TE/g).

CUPRAC метод:

Иницирирането за протичане на реакцията започва чрез смесване на 1 ml $\text{CuCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 1 ml Neocuproin (7,5 mM в метанол), 1 ml 0,1 M амониев ацетатен буфер с pH 7; 0,1 ml от изследвания екстракт и 1 ml д. H_2O . Реакционната смес се инкубира за 20 min при 50 °C на тъмно. След охлаждане на сместа абсорбцията на полученото съединение се отчита при 450 nm [8]. Резултатите и от четирите метода са представени като милимола Trolox еквиваленти (mM TE).

Статистическа обработка

Всички анализи са проведени с трикратно повторение. За осъществяване на статистическа обработка на получените експериментални данни и графичното оформление на получените резултати е използван Microsoft Excel. Резултатите са представени като средно аритметични стойности.

Определяне на остра токсичност

Използвани са мъжки полове зрели плъхове порода Wistar, с тегло около 200g. Всяка група включва по 6 животни, и получава еднократна доза от екстракта. Дозите са 1000, 2000, 5000 и 10000 mg /kg тт [11].

Резултати и дискусия

На табл. 1 е представен резултат от общ анализ на фитокomпонентите на воднометанолов екстракт от *Sideritis scardica*, получен чрез разпръсквателна сушилка, както и определяне на антиоксидантните му свойства чрез класически методи.

Табл. 1 - общ анализ на фитокomпонентите и антиоксидантни свойства на *Sideritis scardica*

Показатели	Стойности
Захароза g/100 g	13,30
Глюкоза g/100 g	4,61
Фруктоза g/100 g	4,30
Общи захари g/100 g	22,21
Общи полифеноли, mg GAE/g	88,66±2,57
Общи флавоноиди, mg QE/g	22,01±1,23
Антиоксидантна активност, mM TE/g	
DPPH	693,89±3,61
ABTS	1009,60±13,82
FRAP	552,66±5,65
CUPRAC	1418,60±23,39

Документирана е висока антиоксидантна активност при четири спектрофотометрични метода , DPPH ABTS FRAP CUPRAC (средна стойност от методите е 918 μ M TE/g) (микромола тролокс еквиваленти). както и стойности за общи полифеноли от 89 mg GAE/g (еквиваленти галусна киселина) и общи флавоноиди 22 mg QE/g (еквиваленти кверцетин) за грам сух екстракт. В захарният състав се откриват захароза, глюкоза и фруктоза, като общото им количество е около 22 %.

При проведеният опит за остра токсичност у плъхове при двукратно увеличение на дозата авторите не регистрират патологични изменения и прояви на токсичност или смъртност при акутно третиране на мъжки плъхове от род Wistar с дози от 1000, 2000, 5000, 10000 mg/kg т.т . Съгласно Глобално хармонизираната система за класификация и етикетирание на химикали (GHS), тестваният екстракт може бъде класифициран в категория 5 (химикали с орални и дермални LD50 стойности от 2000 до 5000 mg / kg т.т.) и да бъде считан за ниско токсичен. Безопасността на препаратите от *Sideritis scardica* е предпоставка за големия интерес към разширяването на приложението му и при дуги индикации.

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] Tunalier, Z. & Kosar, Müberra & Öztürk, Nilgün & Baser, K. Husnu Can & Duman, H. & Kırimer, Neşe. (2004). Antioxidant Properties and Phenolic Composition of *Sideritis* Species. *Chemistry of Natural Compounds*. 40. 206-210. 10.1023/B:CONC.0000039124.83109.ac
- [4] Feistel B, Wegener T, Rzymiski P, Pischel I. Assessment of the Acute and Subchronic Toxicity and Mutagenicity of *Sideritis scardica* Griseb. Extracts. *Toxins (Basel)*. 2018;10(7):258. Published 2018 Jun 24. doi:10.3390/toxins10070258
- [5] Hadjikinova, R., Petkova, N., Hadjikinov, D., Denev, P., & Hrusavov, D. (2017). Development and Validation of HPLC-RID method for Determination of Sugars and Polyols. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(8), 1263-1269.
- [6] Petkova, N., Ivanov, I., Denev, P., & Pavlov, A. (2014). Bioactive Substance and Free Radical Scavenging Activities of Flour from Jerusalem Artichoke (*Helianthus tuberosus* L.) Tubers – a Comparative Study. *Turkish Journal of Agricultural and Natural Sciences* 1 (2), 1773-1778
- [7] Stintzing, F.C., Nerbach, K.M., Mosshammer, M., Carle, R., Yi, W., Sellappan, S., Acoh, C.C., Bunch, R., Felker, P. 2005, Color, betalain pattern, and antioxidant properties of cactus pear (*Opuntia* spp.) clones. *J. Agric Food Chem*. 53 (2): 442-451.
- [8] Ivanov, I., R. Vrancheva, A. Marchev, N. Petkova, I. Aneva, P. Denev, V. Georgiev, At. Pavlov. Antioxidant activities and phenolic compounds in Bulgarian *Fumaria* species. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 2014, 3(2), 296–306.
- [9] Kivrak, I., M. E. Duru, M. Öztürk, N. Mercan, M. Harmandar, G. Topçu. Antioxidant, anticholin esterase and antimicrobial constituents from the essential oil and ethanol extract of *Salvia potentillifolia*. *Food Chemistry*, 2009, 116, 470–47.
- [10] Benzie, I. and Strain, J. (1996). The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: The FRAP assay. *Analytical Biochemistry*, 239(1), 70–76.
- [11] Kandilarov, Ilin & Zlatanova, Hristina & Delev, Delian & Kostadinova, Ivanka & Lukanov,. (2017). Anxiolytic Effect and Acute Toxicity of Two Novel Combinations of Plant Extracts-Antistress I and Antistress II on Rats. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research*. 9. 10.25258/ijtpr.v9i01.9035.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**АСПЕКТИ НА МЕДИЦИНСКИЯ ТРИАЖ
В СПЕШНО ОТДЕЛЕНИЕ В УСЛОВИЯТА НА ИЗВЪНРЕДНА
ЕПИДЕМИОЛОГИЧНА ОБСТАНОВКА**

Кирил Атлиев¹, Ростислав Костадинов²

¹ Спешно отделение, УМБАЛ "Св. Георги" гр. Пловдив

**² Катедра „Епидемиология и Медицина на бедствените ситуации”,
Факултет по обществено здраве, Медицински университет – Пловдив**

**ASPECTS OF THE MEDICAL TRIAGE PERFORMED INTO
EMERGENCY DEPARTMENT THROUGHOUT EXTRAORDINARY
EPIDEMIOLOGICAL SITUATION**

Kiril Atliev¹, Rostislav Kostadinov²

**1 Emergency Department, University Hospital
for Active Treatment "St George" Plovdiv**

**2 Department of Epidemiology and Disaster Medicine,
Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv**

Abstract:

The new-emerging COVID-19 pandemic is challenging the healthcare systems all over the world. Notwithstanding the immense Chinese efforts for the coronavirus epidemic eradication and the results of the implemented by them restrictive measures, nowadays the countries are facing the second more deadly wave of infection. The extreme increase of the newly diagnosed patients requiring hospitalization and intensive care are almost overwhelming the capacities of the healthcare systems. A series of the

The aim of this study is to analyze some of the medical triage aspects performed into the emergency departments as a part of the COVID-19 preventive measures.

Materials and Methods: By the means of the descriptive and comparative methods the medical triage main challenges and implemented into the emergency department of the University hospital for active treatment "St. George" Plovdiv are analyzed and presented.

Results and Discussion: Due to the implemented focused activities into the Emergency Department the high level of prevention is achieved. The paucity of trained and dedicated only to triage activities medical personnel is still a challenge, but the adequate organization of the available structure and human resources are efficient to respond to the growing demands for emergency medical assistance.

Keywords: COVID-19, Triage, Emergency Department, Emergency Assistance

Въведение: Идентифицираният в началото на 2020г. новъзникнал коронавирус SARS-Cov2 бързо се разпространи не само в Китай, но и по цялото земно кълбо, като предизвиканата от него инфекция COVID-19 прерасна от епидемичен взрив в една провинция в пандемия. Въпреки предприетите от правителството и здравните власти на Китайската Народна Република драконовски ограничителни и изолационни мерки

(въвеждане на пълна карантина) вирусът обхваща всички континенти. В началото на развитието на пандемията болшинството от страните negliжираха нарастващата биологична заплаха и въпреки получаваните от Китай данни относно контагиозността, вирулентността, устойчивостта и резистентността на вируса, не въведоха необходимите мерки за предпазване на населението си от инфектиране. Последвалото лавинообразно нарастване на заболялите и нуждаещите се от хоспитализация и интензивно лечение пациенти доведе системите на здравеопазване до развиване на кризисна и в някои страни и бедствена ситуация. Повишаващият се ежедневно брой на починали вирусноносителите, необходимостта от огромно количество лични предпазни средства, както и апаратура за интензивно лечение, бързо надхвърли планираните в страните, включително и в България, медицински сили и средства за справяне с развиващо се огнище на биологично поражение. В България извънредните мерки налагащи изразени рестрикции и ограничаващи почти напълно движението на хора и стоки се отразиха благоприятно и здравната система успя да се справи с първата вълна от пострадали от въздействието на коронавируса. Най-вероятно ниският в сравнение с останалите страни от Европейския съюз, САЩ и Руската Федерация, брой на заразени, хоспитализирани и починали в страната успокоиха ръководителите на сформираните регионални кризисни щабове, както и ръководещите медицинското осигуряване на национално ниво. В резултат на сравнително ниската заболяемост и смъртност от пандемията, отчетени в страната, се пренебрегнаха разписаните в плановите за реакция при възникване на пандемия мерки (Radeva, 2019, Kostadinov, 2010, Radeva et al., 2016, Panteleeva et al., 2019), което логично доведе до противоречиви сигнали от страна на управляващи към населението и медицинската общност. Както населението, така и медиците се оказаха неподготвени за началото на втората вълна, когато броят на развиващите средно-тежка и тежка симптоматика пациенти, на дневна и седмична база, надхвърли в пъти дори и броя на новозаразените в първите месеци. Предизвикателствата към цялата здравна система нарастват заедно с увеличаващия се брой новозаразени, нуждаещи се от хоспитализация и интензивно лечение. Въпреки полаганите от медицинските специалисти усилия да отговорят адекватно с наличните сили и средства на ежедневно повишаващия се брой нуждаещи се от медицинска помощ поразени от коронавирусната инфекция пациенти, системите за доболнична и болнична помощ в страната се оказаха в невъзможност да осигурят необходимия брой медици, поради повишаващият се брой инфектирани, контактни, заболяли и починали медицински работници. С огромно закъснение бяха заповядани превантивни мерки целящи запазване живота и здравето на медиците и пациентите в лечебните заведения за болнична помощ - извършване на предболничен триаж.

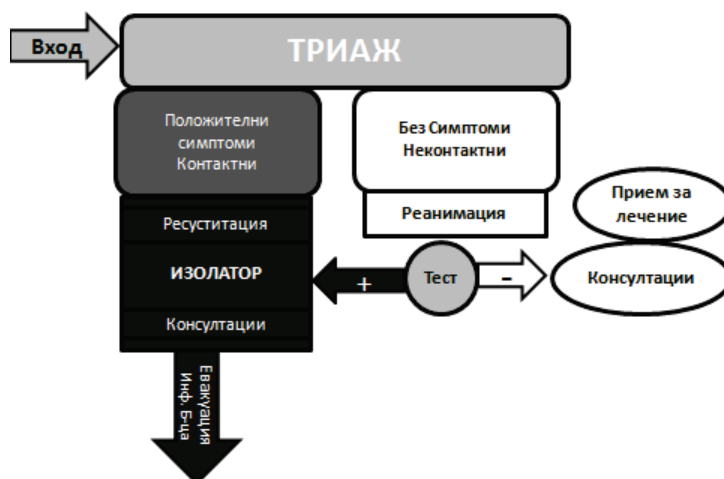
Целта на настоящата публикация е да анализира част от предизвикателствата при извършването на медицинския триаж, които трябва да бъдат преодолявани в спешно-приемните отделения за да се гарантира безопасността на медицинския персонал и пациентите.

Материали и методи: За постигане на поставената цел посредством възможностите на дескриптивния и сравнителен методи са анализирани и представени основните групи предизвикателства пред ръководните органи за организирането и провеждането на ефективен предболничен медицински триаж в спешното отделение на Университетската болница за активно лечение (УМБАЛ) "Св. Георги" гр. Пловдив.

Резултати и дискусия: Едно от основните правила при установяване на противоепидемичен режим на работа във всяко едно лечебно заведение за болнична помощ е да се осигури движението на пациенти и персонал, което да гарантиране невъзможността за смесването на двата основни отделни потока - заразени и суспектни за заразноносителство, от една страна и здрав медицински персонал и пациенти търсещи медицинска помощ във връзка с промени в състоянието им несвързано с развиващата се епидемия. За да може да се осигури несмесването на двата потока се налагат промени в пространственото разпределение на оказваните в спешното отделение животоспасяващи

медицински дейности. Основното предизвикателство е как да се осигури оказването на спешна медицинска помощ на два отделни потока пациенти с наличните в спешно отделение ограничен и константен брой медицински кадри и апаратура. Проведените анализа на потърсилите помощ в спешно отделение на УМБАЛ "Св. Георги" Пловдив пациенти за изминалите месеци показва, че с изключение на месеца, когато в страната бяха наложени стриктни ограничителни мерки, не се отбелязва статистически достоверно намаляване на спешните случаи. Дори и в месеца на изолационно-рестриктивните мерки, спада в броя на потърсилите спешна медицинска помощ в отделението е в границите на статистически достоверната грешка. В следващите месеци не се наблюдава динамика в броя на пациентите в сравнение със същите периоди от предишните години (2015-2018). В същото време се отчита повишаване на броя на пациенти, които търсят медицинска помощ в отделението с оплаквания, характерни за COVID-19. Въпреки повишаване броя на пациентите преминаващи през спешното отделение, не са предприети мерки за кадровото му усиление. В резултат, на което се натрупва умора сред медицинския и немедицински персонал.

Второто предизвикателство, което беше сравнително бързо преодоляно беше с недостига на достатъчно количество предпазно, защитно облекло за персонала в отделението. В началото на пандемията, бяха отбелязани известни затруднения със снабдяването на необходимите маски, предпазни костюми, които да гарантират преобличането на работещите със заразени или суспектни за заболяването пациенти. Във връзка със защита на персонала, още в първите дни след въвеждането на противоепидемичния режим на работа бяха проведени няколкократно курсове за обучение по обличане, работа с, събличане и съхранение и деконтаминация на защитно облекло. В резултат от бързо проведените мерки беше съхранен живота и здравето на медицинския персонал на отделението. За деветте месеца в отделението е отчетен само един медик, с положителен тест за коронавирус, чието заразяване е извън лечебното заведение. В следствие на проведените тренировки и насочената комуникация с медицинския и немедицински персонал в отделението, носителят а вируса се е самоизолирал и не е внесъл биологичния агент сред колегите си и пациентите.



Фигура 1. Организация на приема и триажа на пациенти в спешно отделение

Все още е невъзможно да се разгърне действен триаж в спешното отделение. Още в началото на извънредното положение бяха разгледани съществуващите пространствени възможности и се определиха, както подходи, така и се обособиха помещения, в които да се

извършва разпределението на пациентите, в зависимост от наличните или суспектни клинични и параклинични данни за заболяване с COVID-19. Създадена беше организация за приема и лечението на двата основни потока пациенти в спешното отделение, което да гарантира невъзможността за заразяване на неинфектиран пациент в отделението от болен или вирусносител. (фиг.1)

Така създадената организация не позволява контакта между двата потока, които се разделят още при влизането в триажното помещение. Основното затруднение, което все още не може да бъде ефективно преодоляно е невъзможността да се отдели лекар, който да провежда триажа в триажното отделение, поради липсата на кадрово усилване. Временната организация създадена за да може да се компенсира този дефицит е с прилагане на мобилна, временна схема на работа. При съмнение или получена информация за COVID-19 лекар и медицинска сестра от отделението се обличат със защитно облекло и влизат в триажното отделение, преди пристигането на пациента, за извършването на сортировката му. За да бъде адекватна реакцията на дежурните екипи е създадена и се поддържа насочена, усилена комуникация с центъра за спешна медицинска помощ и регистратурата на входа на спешното отделение. В тази регистратура е създадена специална организация за извършване от регистратора на първична сортировка на пациентите, които са транспортирани със собствен транспорт.

Заклучение: Развиващата се извънредна епидемична обстановка налага да се създаде специфична за наличните пространствени и ресурсни възможности на спешните отделения организация, която да гарантира ефективен противоепидемичен режим на работа, който изисква осъществяване на предболничен триаж на постъпващите за преглед и лечение пациенти. Според нашия опит е необходимо да се изпълнят следните задачи:

- осигуряване на необходимите помещения за прием на пациенти;
- вход и изход за персонал;
- надеждно отделяне на огнището на биологично поражение;
- определяне на пункт за поставяне и съответно сваляне на защитното облекло;
- отделяне на зона за деконтаминация;
- помещения за триаж;
- помещение за изчакване на резултат;
- интензивно отделение с достатъчен брой респиратори;
- помещения за съхранение и раздаване на защитно облекло;
- помещения за съхраняване на използвано облекло и биологични отпадъци;
- ред за извозване и унищожаване на биологично контаминирани отпадъци и защитни средства.

Библиография:

Kostadinov R. Major Incident Management and Support – Bulgarian Policy. In: Public Health and Health Care in Greece and Bulgaria. Editors Jeliasko Hristov, John Kyriopoulos, Theodoris Konstantinidis, Elena Shipkovenska. Papazissis Publishers, 2010: 691-696.
Panteleeva M, Radeva N, Romanova H, Kuyumdzhiyev T. Global risks and enhanced disaster preparedness. Varna Medical Forum, 2019; 8 (2): 156-160.
Radeva N. Civil Protection Current Aspects in Disasters. Varna, Steno 2019.
Radeva N, Panteleeva M, Romanova H. Civil Protection Modern Aspects in Case of Disasters. Journal of IMAB–Annual Proceeding (Scientific Papers), 2016; 4/22: 1333-1337.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**НАЦИОНАЛНАТА ЗДРАВНА ИНФОРМАЦИОННА СИСТЕМА:
НЕОБХОДИМИЯТ ИНСТРУМЕНТ ЗА ЕФЕКТИВНО ОВЛАДЯВАНЕ
НА ПАНДЕМИЯТА ОТ COVID-19 И ПО-ДОБРАТА ОРГАНИЗАЦИЯ
НА ЗДРАВНИТЕ ДЕЙНОСТИ**

Момчил Мавров, Мария Христозова

**Катедра "Управление на здравните грижи",
Факултет по обществено здраве, Медицински университет - Пловдив**

**THE NATIONAL HEALTH INFORMATION SYSTEM: THE
NECESSARY TOOL FOR EFFECTIVE CONTROL OF
THE COVID-19 PANDEMIC AND A BETTER ORGANIZATION
OF HEALTH ACTIVITIES**

Momchil Mavrov, Mariya Hristozova

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

Abstract

Historical review shows that humanity has more than once faced serious epidemics caused by various diseases. Despite this fact, the world was unprepared for the new global pandemic of COVID-19. In a short period of time, most countries have been forced to reorganize their health systems to respond adequately to the current health crisis. Almost all the governments of the Member States of the European Union have taken drastic restrictive measures, on the one hand, to slow down the spread of the new infectious disease and reduce the number of victims, and on the other hand to prepare and subsequently alleviate the burden on their medical and healthcare facilities. Effective management and control of the COVID-19 pandemic requires not only the restriction of a number of fundamental rights of citizens, such as their right to free movement, but also the application of appropriate tools in the organization of health activities. Undoubtedly, such tools are e-health and health information systems, built in many developed European countries.

Kew Words: pandemic of COVID-19, health systems, e-health, the national health information system

Въведение

Историческият преглед показва, че човечеството неведнъж се е сблъсквало със сериозни епидемии, породени от различни заболявания. Независимо от този факт, светът се оказва неподготвен за новата глобална пандемия от COVID-19. За кратък период от време повечето държави бяха принудени да реорганизират здравните си системи, за да отговорят адекватно на настоящата здравна криза. Почти всички правителства на държавите-членки на Европейския съюз предприеха драстични ограничителни мерки, от една страна, за да забавят разпространението на новото инфекциозно заболяване и да намалят броя на

жертвите, и от друга страна, за да подготвят и впоследствие да облекчат натоварването върху лечебните и здравните си заведения. Ефективното управление и овладяване на пандемията от COVID-19 изисква не само ограничаване на редица основни права на гражданите, като правото им на свободно придвижване, но и прилагане на подходящи инструменти в организацията на здравните дейности. Безспорно, такива инструменти са електронното здравеопазване и здравно-информационните системи, изградени в голяма част от развитите европейски държави.

В настоящата статия са представени някои от възможностите за приложение на електронното здравеопазване и здравно-информационните системи.

Изложение

В последното десетилетие все по-голяма част от европейските държави са изправени пред редица предизвикателства в областта на общественото здраве. Трайните процеси на застаряване на населението и увеличаване на хроничните заболявания в глобален план, повишеното търсене на специализирани здравни услуги, недостигът на медицински персонал (European Parliament, 2012-2020; European Parliament (2013/2061 (INI)) са само част от обективните фактори, които поставят в риск устойчивостта на националните здравни системи. Ограничаването на посочените негативни тенденции изисква по-активни действия от страна на компетентните държавни органи, които следва да бъдат насочени към приемане на адекватни здравни политики и стратегии, въвеждане на нови инструменти за усъвършенстване на здравните системи и модернизиране на здравната инфраструктура. Изпълнението на тези действия не е пожелателно, тъй като осигуряването на качествена и достъпна медицинска помощ и здравни услуги, е задължение на държавата, на което съответства субективното право на здраве на всеки гражданин (Mavrov, 2018). В настоящия етап от развитието на съвременното общество, в който държавите разполагат с редица постижения в областта на информационните и комуникационните технологии (ИКТ), въпрос на политически избор е дали тези постижения да бъдат използвани и в сферата на здравеопазването. Така например, едни от най-положителните резултати от навлизането на ИКТ в здравната област, са разработването и въвеждането на електронното здравеопазване и здравно-информационните системи в редица европейски държави. Тези два нови инструмента осигуряват по-добро функциониране на националните здравни системи и по-високо качество на здравните услуги за населението.

В условията на настоящата здравна криза, електронното здравеопазване и здравно-информационните системи са изключително важни инструменти за овладяване на пандемията от COVID-19 и за осигуряване на по-добра организация на здравните дейности в европейските държави. Електронното здравеопазване като *„комплекс от мерки, базирани на организационна, технологична и правна рамка, обхваща целия спектър на здравната система“* (Vinarova, Mihova, Tonew, Petkov, 2009) и има за цел оптимизиране на процесите, които повишават качеството на здравните услуги, обезпечаване на равен достъп на гражданите до здравеопазване, сигурен и надежден обмен на здравна информация в интерес на обществото и на отделния човек (Mavrov, Hristozova, 2019). Електронното здравеопазване има редица предимства, защото предоставя възможност за *„по-голяма ефективност; повишаване качеството на грижите; по-големи права за потребителите на медицински услуги; създаване на канали за повишаване знанията на медицинските специалисти и потребителите на медицински услуги; разширяване на обхвата на здравеопазването отвъд конвенционалните граници“* и други предимства (Mavrov, Hristozova, 2019; Khalil, 2007; Vinarova, Mihova, Tonew, Petkov, 2009).

Другият необходим инструмент в борбата с COVID-19 е здравно-информационната система, която обезпечава по-добра комуникация и координация между различните доставчици на здравни услуги в съответната здравна инфраструктура. В тази връзка, Световната здравна организация посочва, че *„информационната здравна система осигурява основите за вземане на решения и има четири ключови функции: генериране на данни, компилиране, анализ и синтез, и комуникация и използване. Системата за здравна*

информация събира данни от здравния сектор и други свързани сектори, анализира данните и гарантира тяхното цялостно качество, уместност и навременност и преобразува данните в информация за вземане на решения, свързани със здравето“ (World Health Organization, June 2008; World Health Organization, January 2008).

В условията на настоящата пандемия, за да могат ръководителите на лечебните заведения да вземат адекватни решения, трябва да разполагат с **навременна, достоверна и пълна информация** за наличните ресурси в здравната системата (напр. за наличността от медицински консултативи, лекарства, медицинско оборудване, леглови фонд и др.).

На следващо място, за да могат лекарите и здравните специалисти от лечебните заведения за болнична и доболнична помощ, както и от Центровете за спешна медицинска помощ, да вземат адекватни решения за лечението и хоспитализацията на пациентите, трябва да разполагат отново с **навременна, достоверна и пълна информация** за здравния статус на пациентите и организацията на здравните дейности.

Наличието на тези предпоставки е задължително условие за гарантиране на правото на здраве и правото на достъпна и качествена медицинска помощ на гражданите. Следва да се има предвид, че те трябва да бъдат обезпечени от държавата. В тази връзка, държавата следва да въведе подходящ инструмент за осигуряване на посочената по-горе информация, какъвто е националната здравно-информационна система.

Не на последно място, прилагането на информационните системи в сферата на здравеопазването може да улесни *„ефективното идентифициране, докладване и анализ на случаите на заразени и контактни лица; да спомогне за ранното идентифициране на рискови случаи и контакти, и за мониторинга върху тях“*, (Pan American Health Organization, 2020), което е особено важно в настоящата здравна криза.

Заклучение

В условията на пандемията от COVID–19 Европейският съюз и държави-членки са длъжни да използват всички възможни инструменти и механизми за овладяване на здравната криза. Именно в настоящия момент националните правителствата и Общността трябва да докажат на своите граждани, че основният им приоритет е опазването на живота и здравето на населението, а не само преодоляване на икономическите последици от пандемията. За да изпълнят този приоритет правителствата на държавите-членки, които все още не са изградили електронно здравеопазване и здравно-информационни системи, следва приоритетно да насочат усилията си в тази насока. За съжаление Република България е една от тези държави и не без основание може да се твърди, че този пропуск в настоящия момент оказва значително отрицателно въздействие в борбата с COVID–19.

Библиография

Винарова Ж, Михова П, Тонев Ст, Петков А. *Електронно здравеопазване*, Изд. Летера, София, 2009.

Мавров М. *Правният институт на информираното съгласие на пациента*, Изд. „Stovi Group Bulgaria“, 2018.

European Parliament, Motion for a European parliament resolution on the eHealth Action Plan 2012-2020 – Innovative healthcare for the 21st century, (2013/2061(INI)), available at: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-7-2013-0443_EN.html.

European Parliament resolution of 14 January 2014 on the eHealth Action Plan 2012-2020 – Innovative healthcare for the 21st century, (2013/2061(INI)), available at: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-7-2014-0010_EN.html.

Khalil M, MM Citation: *Electronic Health Services: An Introduction to Theory and Application*. Libyan J Med., 2007; 2(4): 202–210. doi: 10.4176/071117.

Mavrov M, Hristozova M. *E - health: the modern instrument for improving health systems and providing accessible and high-quality health care*, Knowledge – International Journal, Institute of Knowledge, Medical Sciences and Health, 2019; Vol. 33.5: 1581- 1586.

Pan American Health Organization, World Health Organization, Factsheet N.7 „*COVID-19 and the role of information systems and technologies at the first level of care*“,2020, available at: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52204>.

World Health Organization, “*Toolkit on monitoring health systems strengthening. Health information systems*”, June 2008.

World Health Organization, “*Health Metrics Network Framework and Standards for Country Health Information Systems*”, January 2008.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

БЕДСТВИЯ И СТРЕС

Румяна Етова

**Катедра „Епидемиология и МБС“, Факултет по обществено здраве,
Медицински университет – Пловдив**

DISASTERS AND STRESS

Rumyana Etova

**Department of Epidemiology and MBS, Faculty of Public Health,
Medical University of Plovdiv**

Abstract: In recent years we have witnessed disasters of various origins - earthquakes, floods, thunderstorms, fires, industrial accidents, attacks, military conflicts, biological agents and others. Disasters remain lasting memories and traces in the human psyche as they are associated with human loss, destruction, grief, suffering, helplessness, confusion and panic. Disasters do not affect only the individual but also society as a whole. They lead to a number of stressful situations that have a detrimental effect on a person's health. With their increase not only in our country, but also worldwide, the consequences on people's mental health will increase. An in-depth study of disaster stress and its consequences is needed. Coordination between social services and health facilities is needed. Development of strategies, approaches and ways to adapt, mitigate and overcome its negative impact on people.

Key words: disasters, stress, mental health, population, society

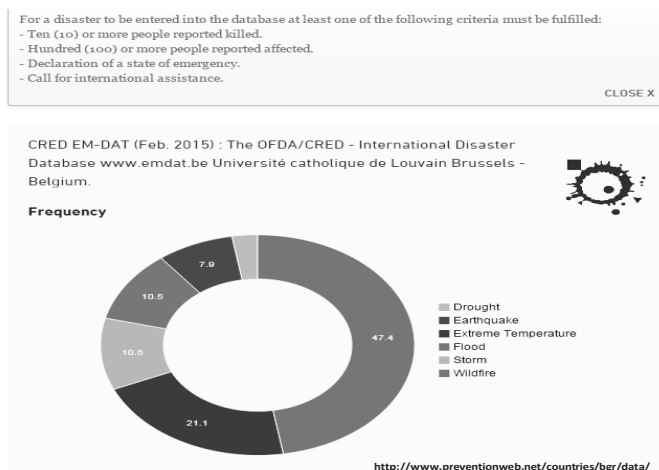
Въведение: Увеличаващият се брой природни или антропогенни бедствия в световен мащаб и негативното им влияние върху човечеството неминуемо води до стрес и оказва пагубно влияние върху всички възрастови групи – деца, юноши, хора в средна, зряла и старческа възраст, без значение дали са преки участници или само свидетели на бедствието. Загубите и травмите при бедствия водят до влошаване на здравното състояние на хората с психични разстройства, но също така и до индуциране на нови психични травми. Силният стрес оказва негативно отражение върху психосоциалния и психоемоционалния статус на населението (Boneva V., 2002).

Целта на публикацията е да се акцентира върху влиянието на стреса, резултат от бедствие, върху психичното здраве на хората преживели пряко или косвено бедствено събитие.

Материал и методи: В настоящата разработка е използвана съществуваща по въпроса литература, сравнителен и описателен методи. В разнообразната литература по темата за бедствия и стрес се констатира връзки и зависимости еднотипни в различни страни и при различни бедствия.

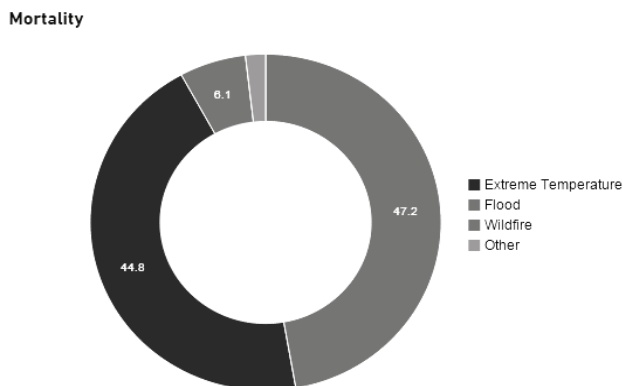
Обсъждане: По данни на ЕМ-ДАТ, (Международна база данни за Бедствени ситуации) разкрита към центъра за изследвания на БС на Католическия университет в Белгия/ най-честото природно бедствие е наводнението.

Вижда се (фиг.1), че 47.4% от анализираните бедствия са наводнения. Следвани от 21.1% бедствия свързани с високи температури, с по 10.5% са бурите и опустошителните пожари, на земетресенията се падат 7.9%.



Фиг.1 Разпределение на бедствените ситуации по честота (<http://www.preventionweb.net/countries/bgr/data/>)

По литературни данни 95% от всички смъртни случаи на хора в световен мащаб се дължат на природни бедствия. По данни на ЕМ-ДАТ, за периода 1990 г. - 2014 г. наводнението е сред водещите бедствени ситуации с най-голям процент на смъртност сред населението (47.2%), следвано от смъртността резултат на високи и екстремни температури (44.8%) и пожари (8.1%). (фиг.2)



Фиг.2 Разпределение на бедствени ситуации по смъртност (<http://www.preventionweb.net/countries/bgr/data/>)

Смъртността, травмите и икономическите загуби при бедствени ситуации неминуемо оказват в по-малка или в по-голяма степен отрицателно влияние и върху психичното здраве на хората в резултат на стреса от самото бедствие (Etova R., 2016). Те влияят върху психичното здраве на хората включвайки безпокойство, пристъпи на паника,

повишено ниво на стрес, лека до тежка депресия, летаргия, проблеми със съня, гняв, промени в настроението, повишено напрежение, увеличена употреба на алкохол, наркотични и лекарствени препарати, мисли и опити за самоубийство (Edmund Penning-Rowell, 2005; Popzaharieva V., 2008).

Проучването показва, че децата и възрастните хора са в по-голяма степен засегнати от неблагоприятните медицински последици на бедствието. Жените са по-податливи и уязвими на стрес и психични разстройства за разлика от мъжете (Waelveerak W., 2014). Децата с хронични заболявания са изложени на повишен риск от нежелани усложнения, включително и стресови реакции. Децата имат по-персистиращи симптоми в сравнение с възрастните, които са изживели същото бедствие (Shea K., 2007). Бедните и социално слабите особено от институционалните домове са изключително уязвими, поради социалната изолация и липсата на участие при вземане на решения (World Health Organization Regional Office for Europe, 2014; Buajaroen H., 2013).

При анализ на данни за стресовите и психичните разстройства е доказано, че 37.5% от пострадалите са с разстройство на адаптацията, 21.5% са с депресия, 12% с паника, 11.25% с посттравматично стресово разстройство и 5.5% са пострадалите с безпокойство (David GC McC., 2011).

По данни на Световната здравна организация, около 30-40% от хората, засегнати от цунамитата в Азия през 2005 г. имат леки до средни разстройства, а 40-50% средни до тежки разстройства. Наблюдава се и значителен ръст на злоупотребата с алкохол и наркотици (Dimitrow P., 2012).

Направената психологическа характеристика на 34 000 пострадали при наводнението през юли 2012 г. в Кримско-Краснодарския район показва, че със стресовата ситуация са се справили едва 9.7% от изследваното население. При 40.3% от пострадалите се наблюдава висока степен на дистрес, агресивност при 18.6%, натрапчивост при 12.5%, тревожност при 12% , депресивност при 22.3%, междуличностна тревожност при 5% от изследваните (Pogodina MG., 2012). Чести са фобиите и психотизма (Sahno II., 2002).

Смята се, че симптомите на посттравматично стресово разстройство съществуват от два до пет месеца след бедствие, но при някои хора остават и трайни последици (Clemens S. L., 2013).

В Китай се използва въпросник за определяне на здравния статус на потърсилите медицинска помощ след бедствия. Съставен е от осем различни блок въпроси свързани с качеството на живот: физическо функциониране; ограничение поради физическо заболяване; телесна болка; здравни възприятия; жизненост; социално функциониране; ограничения поради емоционални проблеми; психично здраве. Така структурираният въпросник дава оценка за здравния статус на индивида и на възможността за адекватно и бързо справяне с медицинските последици по време и след бедствия (Jun Wu, 2015).

Направеният анализ показва, че при бедствия, паниката, хаоса, дезорганизацията, неадекватното поведение, водят до стрес и патогенно емоционално въздействие върху психиката на човека. То може да се прояви веднага, още в първите минути след бедствието или часове, дни, седмици, месеци, дори години след бедствието. Това налага ранното начало на превантивната, консултативната, диагностичната и психотерапевтичната помощ.

Изводи:

В периоди по време и след бедствия значително нарастват стресовите и психичните разстройства сред засегнатото население, ето защо е необходима специализирана помощ от психиатри, психотерапевти и психолози с цел профилактика на възникналите стресови реакции.

Необходимо е обучение на хуманитарните работници за работа с уязвими групи от населението и интегриране на специфичните нужди на етнически и расови принадлежности. Необходимо е сътрудничество и координираност между социалните служби и здравните

работници, за да се разработят реалистични и икономически ефективни интервенции и мерки за справяне с психологичното въздействие на бедствията.

Заклучение: Задълбоченото проучване на стреса при бедствия и последиците от него са необходими за разработване на стратегии, подходи и начини за адаптиране, смекчаване и преодоляване на негативното му въздействие върху хората.

Библиография:

Бонева В, Славова В, Попзахариева В. Бедствието като стрес фактор - възможности за управлението му, Сборник доклади от Юбилейна Научна конференция, Ст. Загора, 2002, т. I: 282-286.

Димитров П. Климатични промени и психично здраве – концептуална рамка и преглед на съвременните проучвания, Сборник доклади от симпозиум по медицинска география с международно участие „Традиции и съвременност в медицинската география и медицината на бедствените ситуации“, 25-26 октомври 2012 г., София.

Етова Р, Тодорова Д, Михайлова Цв. Медицинские последствия во время и после наводнения, „Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты“, Сборник научных статей – VII Международной научно-практической интернет-конференции, Чита, 2016: 648-661.

Погодина МГ. Особенности психологических характеристик и психических нарушений у жителей Крымска Краснодарского края, пострадавших от наводнения 2012 года.

Попзахариева В, Славова В, Константинов Пл, Иванов В. Общи принципи организацията на психологичната помощ при бедствия, *Trakia Journal of Sciences*, 2008 Vol 6№ 2, Suppl. 3.: 1-4.

Сахно ИИ, Сахно ВИ. Медицина катастроф, Организационные вопросы, Москва, ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002: 301.

Buajaroen H. Management of health care services for flood victims: The case of the shelter at Nakhon Pathom Rajabhat University Central Thailand, *Australasian Emergency Nursing Journal* 16, 2013: 116-122.

Clemens SL. et. al. Summer of sorrow: measuring exposure to and impacts of trauma after Queensland's natural disasters of 2010–2011, *MJA* 2013; 199: 552-555.

David GC McC, Ainsley Moore A, Walker M. The water/health nexus in disaster medicine: I. Drought versus flood, *Current Opinion in Environmental Sustainability*, 3:2011: 480-485.

Penning-Rowsell E, Tapsell S, Wilson T. Key Policy Implications of the Health Effects of floods, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005: 209-210.

Jun Wu, Jian Xiao, Tong Li and et. A cross-sectional survey on the health status and the health-related quality of the elderly after disaster in Bazhong city, Sichuan, China, Wu et al, *BMC Public Health*, 2015: 3-8.

Shea K, the Committee of Environmental Health, Global climate change and children's health, "Pediatrics" Volume 120, Numbers 5, November 2007.

The OFDA/CRED-International disaster database. Mortality. In: Internationally reported losses. Resource of URL: <http://www.preventionweb.net/countries/bgr/data/>.

Waelveerak W. The quality of life of flood survivors in Thailand, Nakhon Pathom Rajabhat University, *Australasian Emergency Nursing Journal* 2014; 17: 19-22.

World Health Organization Regional Office for Europe, Floods and health: Fact sheets for health professionals, 2014.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**ВИТАМИН Д СТАТУС ПРИ ЖЕНИ С НОВОДИАГНОСТИЦИРАН
АВТОИМУНЕН ТИРЕОИДИТ**

Мария Митева¹, Мария Орбецова¹, Боян Нончев², Диляна Давчева³

¹УМБАЛ „Св. Георги“, ЕАД, гр. Пловдив, Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински Университет - Пловдив;

²УМБАЛ „Каспела“ гр. Пловдив, Клиника по Ендокринология, Катедра по Ендокринология, Медицински факултет, Медицински Университет - Пловдив;

³УМБАЛ „Св. Георги“, ЕАД, гр. Пловдив, Клинична лаборатория, Катедра по Клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет, Медицински Университет - Пловдив

**VITAMIN D STATUS IN FEMALE PATIENTS WITH NEWLY ONSET
AUTOIMMUNE THYROIDITIS**

Maria Miteva ¹, Maria Orbetzova ¹, Boyan Nonchev², Deliana Davcheva ³

¹ UMHAT "Sveti Georgi" Plovdiv, Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University - Plovdiv;

²UMHAT "Kaspela" Plovdiv, Clinic of Endocrinology and metabolic diseases, Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University - Plovdiv;

³ UMHAT "Sveti Georgi" Plovdiv, Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University - Plovdiv

Abstract: Introduction: Vitamin D deficiency is associated with a variety of autoimmune diseases. A review of the literature provides conflicting data on the relationship of the hormone with thyroid autoantibodies and the degree of thyroid dysfunction. A number of authors suggest the involvement of vitamin D in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. **Aim:** To investigate serum concentrations of 25 (OH) D in female patients with newly diagnosed autoimmune thyroiditis (AIT) and to evaluate their relationship to thyroid function and

immunological parameters. **Patients and methods:** The study included 58 patients with newly diagnosed AIT with a mean age of 46.49 ± 1.76 years and 42 age- and BMI-matched healthy women. The levels of TSH, FT4, FT3, TgAb, TPOAb, 25 (OH) D in serum collected from these patients and controls were evaluated. In the study group, 47 women had hypothyroidism (subclinical and clinical), 11 were in euthyroid state. **Results:** The analysis did not reveal statistically significant differences in the mean values of 25 (OH) D in patients with AIT (19.38 ± 1.62 ng / ml) and the control group (18.63 ± 1.19 ng / ml). The distribution of vitamin D status by groups showed that deficiency and insufficiency of 25 (OH) D (<10 - 20 ng /ml) were more common in women with AIT (43.2%) than in healthy individuals (26.5%) without statistically significant difference ($p = 0.061$). There was a positive correlation between 25 (OH) D and FT3 ($r = 0.267$, $p < 0.05$) and a negative with TgAb ($r = -0.265$, $p < 0.05$). **Conclusion:** The study did not find differences in vitamin D status of female patients with newly diagnosed Hashimoto's thyroiditis compared to healthy individuals. The observed inverse correlation between 25 (OH) D and TgAb supports the concept of pathogenic relationship between vitamin D and the development of AITD. The reported correlation of 25 (OH) D with FT3 requires further investigation.

Keywords: vitamin D, autoimmunity, autoimmune thyroiditis

Въведение: Витамин D е хормон, който действа не само върху скелета, но и на голям брой прицелни тъкани. Идентифицирането на витамин D рецептор (VDR) в почти всички видове клетки, включително в тиреоцитите и човешките имунни клетки, обуславя потенциалното участие на хормона в имунните процеси и в патогенезата на автоимунните заболявания (Baeke F. et al, 2010). Установено е, че биологично активната форма на витамин D оказва мощен имуномодулиращ ефект както върху врождения, така и върху придобития имунитет. Епидемиологични проучвания показват връзка между витамин D дефицита и редица автоимунни заболявания като ревматоиден артрит (Merlino LA. et al, 2004), множествена склероза (Runia TF et al., 2012), СЛЕ (Kamen DL et al., 2006), захарен диабет тип 1 (Hurrönen E. et al., 2001), болест на Crohn и автоимунен тиреоидит. Установено е, че приложението на витамин D оказва благоприятно въздействие върху протичането на тези заболявания (Andjelkovic Z et al, 1999; Myhr KM, 2009).

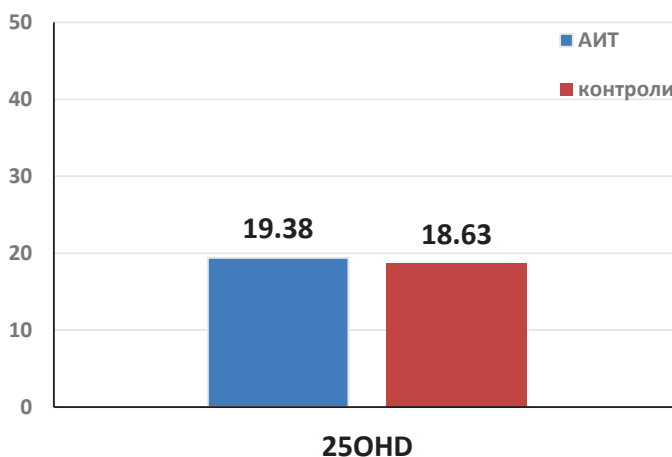
Цел: Да се проучат серумните концентрации на 25(OH)D при пациентки с новодиагностициран автоимунен тиреоидит (АИТ) и да се оцени взаимовръзката им с функционалните и имунологични показатели на щитовидната жлеза.

Пациенти и методи: В проучването са включени 58 пациентки с новодиагностициран АИТ на средна възраст $46,49 \pm 1,76$ г. и 42 съответни по възраст, ИТМ и менопаузален статус здрави жени. Изследвани бяха ТСХ, СТ4, СТ3, ТГ-Ат, ТПО-Ат, 25(OH)D. В изследваната група 47 жени бяха с хипотиреоидизъм (субклиничен и клиничен), 11 в еутиреоидно състояние. **Критерии за включване:** Жени над 20 годишна възраст с новодиагностициран автоимунен тиреоидит, подписали писмено информирано съгласие. **Критерии за изключване:** Прием на левотироксин и/или тиреостатици; прием на орални контрацептивни средства или на хормонозаместителна терапия през последните 6 месеца; прием на калциево-фосфорни препарати, витамин D или медикаменти, които биха могли да повлияят калциево-фосфорната обмяна през последните 6 месеца; пациентки със съпътстващи заболявания, повлияващи костния метаболизъм- тежки системни или други ендокринни заболявания, имунологични или инфекциозни заболявания, малигнени процеси; жени с настояща бременност и/или кърмене.

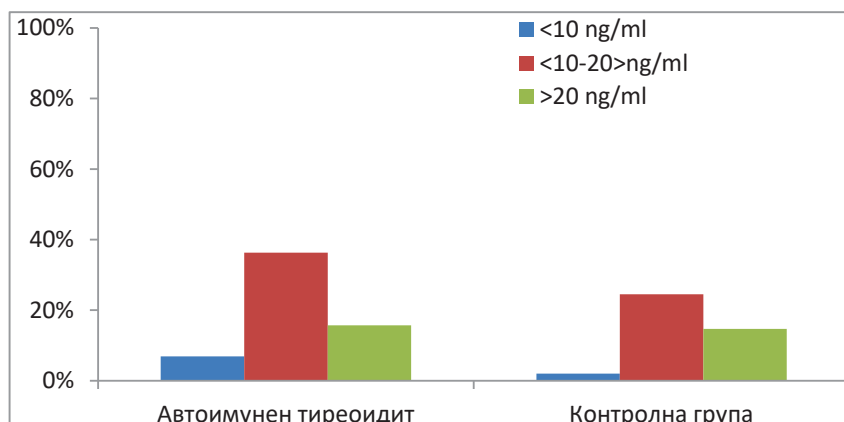
Определянето на показателите ТСХ, СТ4, СТ3, ТГ-Ат, ТПО-Ат, 25(ОН)D е извършено чрез CLIA /хемилюминисцентен имуен анализ/ на автоматичен имунологичен анализатор Access 2® (Beckman Coulter Inc, USA). Използвани са оригинални реактиви на фирмата производител. ТСХ е с референтни граници 0.4 -5.6 mIU/L, които са приети за критерий за еутиреоидно състояние. При ниво на ТСХ под 0.4 mIU/L се доказва хипертиреоидизъм, а при ниво над 5.6 mIU/L- хипотиреоидизъм. Референтният интервал на СТ4 е 7.86 – 14.41 pmol/L, на СТ3 - 3.8 – 6.0 pmol/L. ТПО-Ат е в референтни граници: ≤ 9 IU/mL, ТГ-Ат < 4.0 IU/mL. Недостатъчност на 25(ОН)D е прието при ниво на 25(ОН)D <50 nmol/l (20 ng/ml) и дефицит на витамин Д при ниво <25 nmol/l (10 ng/ml). Стойностите са представени в ng/ml. Фактор за превръщане на индивидуалните стойности на 25(ОН)D от ng/ml в nmol/l: 2.5. Кръвта е събирана в периода октомври-март, за да се избегнат сезонните вариации.

Резултатите са представени като средна аритметична $\pm$ средна грешка на средната аритметична (mean $\pm$ SEM). За статистическата обработка на данните са използвани: описателна статистика; t-test на Student ; корелационен анализ; алтернативен анализ.

Резултати: Анализът не установи статистически значими различия в средните стойности на 25(ОН)D при пациентките с АИТ (19.38 $\pm$ 1.62 ng/ml) и контролната група (18.63 $\pm$ 1.19 ng/ml) (Фиг.1). Разпределението на витамин D статуса по групи показва, че дефицит и недостатъчност на 25(ОН)D (<10 -20 ng/ml) се наблюдават по-често при жените с АИТ (43.2 %) отколкото при здравите лица (26.5%) без наличие на статистически значима разлика ($p=0.061$) (Фиг.2).



Фигура.1 Средни концентрации на 25(ОН)D при пациентките с АИТ и контроли



Фигура.2 Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на 25(ОН)D сред пациентките с автоимунен тиреоидит (НТ) и контролната група.

При корелационния анализ се отчете сигнификантна корелационна зависимост между 25(ОН)D и СТ3 ($r = 0.26$, $p < 0.05$) и обратна корелация на хормона с ТГАт ($r = -0.265$, $p < 0.05$). Липсва корелация с анти tireoepероксидазните антитела.

Обсъждане: Няколко проучвания изследват връзката между недостатъчност или дефицит на витамин D и разпространението на автоимунните тиреоидни заболявания (АИТЗ). По отношение на връзката на витамин D с анти tireoидните автоантитела, по-ниски нива на хормона са установени при лица с позитивни титри на автоантитела в сравнение със здравите (Kivity S et al., 2011; Shin DY et al, 2014). Kivity и сътр. за първи път изследват зависимостта между дефицита на витамин D и анти tireoидните антитела. Те установяват значително по-ниски нива на витамин D при пациенти с АИТЗ особено при лицата с тиреоидит на Хашимото. Недостигът на витамин D (25(ОН)D level <25 nmol/l) корелира с анти tireoидните автоантитела и абнормната тиреоидна функция, което предполага участието на хормона в патогенезата на заболяването. Подобна асоциация е наблюдавана и от Shin и сътр. Дефицит на витамин D е диагностициран по-често при пациентите с тиреоидит на Хашимото в сравнение със здравите лица. Tamer и сътр. установяват по-висок процент недостатъчност на витамин D (<30 ng/ml) сред 161 лица с тиреоидит на Хашимото, сравнени с 162 здрави контроли (92 % vs. 63 % $p < 0.001$). По-висока честота на недостатъчност на Витамин D е установена сред пациентите с автоимунен тиреоидит и явен (47/50, 94%) или субклиничен (44/45, 98%) хипотиреоидизъм отколкото при еутиреоидните (57/66, 86%), въпреки че разликите не са сигнификантни (Tamer G et al, 2011). Мета-анализ, включващ 20 проучвания показва, че пациентите с АИТЗ имат по-ниски серумни нива на витамин D и по-често са с витамин D дефицит, в сравнение с контролите. Субгруповият анализ също показва, че пациентите с тиреоидит на Хашимото и Базедова болест имат по-ниски нива на витамин D и е по-вероятно да са с витамин D дефицит. Критерият за витамин D дефицит сред включените в мета-анализа проучвания е 25(ОН)D<10-20 ng/ml (Wang J et.al, 2015).

Други автори не доказаха връзка между дефицита на витамин D и АИТЗ. Chailurkit и сътр. не установиха взаимовръзка между 25(OH)D статуса и автоантителата (Тг-Ат и ТПО-Ат) в популационно проучване в Тайланд (Chailurkit LO et.al, 2013). Освен това, изследване сред индийска популация установи слаба сигнификантна обратна корелация между серумните нива на 25(OH)D и ТПО-Ат титри (Goswami R et.al, 2009). Не е установена и корелация между ТПО-Ат и 25(OH)D в лонгитудинално проучване, проведено сред жени в Холандия (Effraimidis Get. al, 2012). В същата кохорта авторите сравняват лица с генетична предиспозиция към АИТЗ и здрави индивиди. Липсва разлика в нивата на 25(OH)D и в двете групи, което показва, че ниските нива на хормона не са асоциирани с тиреоидния автоимунитет в ранния стадий на заболяването.

Нашето проучване не установи различия във витамин D статуса на пациентки с новодиагностициран Тиреоидит на Хашимото спрямо контролна група здрави лица. Установихме негативна корелация между нивата на витамин D и антитиреоглобулиновите антитела ($r = -0.19$, $p < 0.05$) и липсваща корелация с антитиреопероксидазните. Дефицит и недостатъчност на витамин D ($< 10-20$ ng/ml) се установяват по-често при лица с тиреоидит на Хашимото (43.2%) отколкото при здравите контроли (26.5%) без наличие на статистически значима разлика. Нашите резултати не съвпадат с данните в литературата за по-ниски нива на витамин D при пациентите с тиреоидит на Хашимото.

Прави впечатление, че средното ниво на 25(OH)D при контролите (18.63 ± 1.19 ng/ml) е по-високо от установеното при тези възрастови групи средно ниво на хормона (15.79 ± 1.81 ng/ml) сред българската популация от различни региони на страната (Borissova AM et.al, 2013). Това отчасти може да се дължи на различния лабораторен метод на изследване (LC-MC/MC спрямо EIA в нашето проучване), различния регион, към който принадлежат участващите в настоящето проучване лица (Пловдив и Пловдивска област), по-дългия период, в който са събирани пробите за изследване (октомври-март спрямо януари-февруари).

Заклучение: Липсват различия във витамин D статуса сред българска популация жени с новодиагностициран Тиреоидит на Хашимото спрямо здрави контроли. Статистическата корелация на 25(OH)D с ТГ-Ат подкрепя съществуващия аргумент за патогенетична връзка между витамин D статуса и АИТЗ. Регистрираната корелационната зависимост на 25(OH)D с СТЗ изисква допълнителни изследвания.

Книгопис:

1. Baeke F, Takiishi T, Korf H. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010 Aug;10(4):482-96.
2. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG; Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004 Jan;50(1):72-7.
3. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012 Jul 17;79(3):261-6.

4. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006 Feb;5(2):114-7. Epub 2005 Jun 21.
5. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001 Nov 3;358(9292):1500-3
6. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1999 Jul-Aug;17(4):453-6.
7. Myhr KM. Vitamin D treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2009 Nov 15;286(1-2):104-8.
8. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011 May;8(3):243-7.
9. Shin DY, Kim KJ, Kim D. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Med J.* 2014 Mar;55(2):476-81.
10. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2011 Aug;21(8):891-6
11. Wang J, Lv S, Chen G. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients.* 2015 Apr 3;7(4):2485-98
12. Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. High vitamin D status in younger individuals is associated with low circulating thyrotropin. *Thyroid.* 2013 Jan;23(1):25-30.
13. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *Br J Nutr.* 2009 Aug;102(3):382-6.
14. Effraimidis G, Badenhop K, Tijssen JG. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol.* 2012 Jul;167(1):43-8.
15. Borissova AM, Shinkov A, Vlahov J. Vitamin D status in Bulgaria-winter data. *Arch Osteoporos.* 2013;8:133.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**ВЪЗРАСТОВИ ИЗМЕНЕНИЯ В СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН
НА СЪРЦЕТО ПРИ ПЛЪХОВЕ СЕ ПОВЛИЯВАТ ЧРЕЗ
СУПЛЕМЕНТАЦИЯ СЪС СОК ОТ ARONIA MELANOCARPA**

Слави Делчев ¹, Елена Даскалова¹, Петко Денев²,
Людмила Владимирова-Китова³

¹Катедра по Анатомия, хистология и ембриология, Медицински
факултет, Медицински университет - Пловдив

²Лаборатория по биологичноактивни вещества,
Институт по органична химия с център по фитохимия,
Българска академия на науките, Пловдив

³Клиника по Кардиология, Медицински факултет,
Медицински университет - Пловдив

**AGE-RELATED CHANGES IN CONNECTIVE TISSUE OF RAT
HEART ARE INFLUENCED BY ARONIA MELANOCARPA JUICE
SUPPLEMENTATION**

Slavi Delchev ¹, Elena Daskalova ¹, Petko Denev ²,
Lyudmila Vladimirova-Kitova ³

¹Department of Anatomy, Histology and Embryology,
Faculty of Medicine, Medical University - Plovdiv, Bulgaria

²Laboratory of Biologically Active Substances,
Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry,
Bulgarian Academy of Sciences, Plovdiv, Bulgaria

³Clinic of Cardiology, Medical Faculty,
Medical University - Plovdiv, Bulgaria

Abstract

Cardiac aging is associated with myocardial fibrosis and coronary artery wall changes, whose pathophysiological basis are low grade inflammation and oxidative stress. The counteracting of these changes with natural products is a preventive strategy with a great potential. The purpose of the study was to investigate the effect of *Aronia melanocarpa* fruit juice (AMJ) on mast cells quantity and collagen fibers distribution, associated with age-related connective tissue remodeling, in aged rat hearts. Male Wistar rats (n=18) were divided into 3 groups: 1) Young controls (CYF) - age 2 months, without AMJ

supplementation; 2) Old controls (COF) - age 24 months, without AMJ supplementation; and 3) AMJ group – 24 -months-old animals, supplemented orally with AMJ (10 ml·kg⁻¹) for 105 days. Rat hearts were fixed in 10% neutral formalin. Subsequently on paraffin sections of the hearts, histochemical, morphometric and statistical assays were performed. In comparison to young controls, the number of mast cells and the amount of collagen fibres in the perivascular spaces were significantly increased in aged controls, which could be attributed to natural ageing process. However, supplementation with AMJ resulted in a significant decrease in the amount of collagen fibres and the number of mast cells in the connective tissue of perivascular spaces in left ventricle of rat hearts in comparison to old controls. These results indicate the role of AMJ supplementation on age remodeling of heart connective tissue and support the beneficial potential of nutrient treatment of age-related diseases.

Key words: aging, myocardium, mast cells, collagen fibres, *Aronia melanocarpa*

ВЪВЕДЕНИЕ: Стареенето е бавен и продължителен процес засягащ морфофункционалните характеристики на всички органи и системи при човека и животните. Отличителните белези на сърдечното стареене са прогресивна хипертрофия на кардиомиоцитите, възпаление и постепенно развитие на сърдечна фиброза. При липса на вторични увреди като хипертония, тези промени са дискретни и водят до леко или умерено влошаване на миокардната функция, особено диастолната (Cesar et al., 2017). Стареенето води до увеличено следнатоварване на сърцето и намалена вазодилатация, фактори, водещи до хипертрофия на кардиомиоцитите. Повишените нужди от кислород и енергия водят до хипоксия, благоприятстваща повишаването на нивата на реактивни кислородни видове (ROS) и освобождаване на провъзпалителни фактори. В резултат настъпва повишен приток на имунни клетки, като макрофаги и активиране на мастоцитите (MCs) в миокарда. Активността на тези клетки повлиява матриксните металопротеинази, водещо до повишено отлагане на екстрацелуларен матрикс, понижена ангиогенеза и сърдечна дисфункция (Cesar et al., 2017). Мастоцитният брой обикновено е увеличен в зоните на фиброза. Те са мощни, резидентни, ефекторни клетки, които произвеждат медиатори, регулиращи фибротичния процес. Естеството на секреторните продукти, произведени от MCs зависи от сигналите на микросредата и те могат да бъдат както про-, така и анти-фибротични (Legere et al., 2019). Противоедействието на възрастовите изменения с приложение на природни антиоксиданти е стратегия с огромен профилактичен потенциал. Резултатите от множество епидемиологични и клинични проучвания доказват връзката между увеличения прием на плодове и зеленчуци с диетата и намалената заболяемост и смъртност от сърдечносъдови заболявания (Khurana et al., 2013). Богатият на антоцианини плод Арония се нарежда сред плодовете с най-висока антиоксидантна активност. В редица *in vitro* и *in vivo* проучвания се демонстрира широкия диапазон от приложения на плодов сок или суха субстанция от плодовете на *Aronia melanocarpa* – противовъзпалителен, антимуtagenен, антиканцерогенен, липидопонижаващ, антидиабетен, антихипертензивен, имуномодулаторен и др. ефекти (Denev et al., 2012).

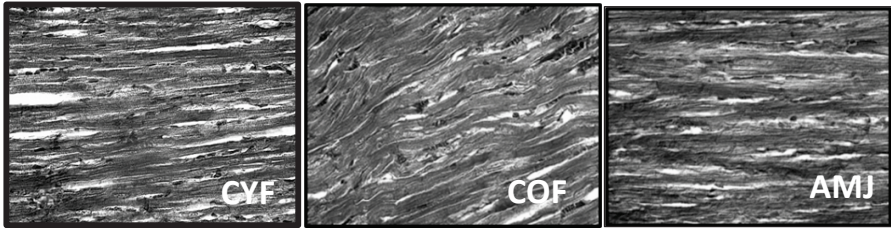
Целта на изследването беше да се проучи ефектът на суплементацията със сок от *Aronia melanocarpa* върху количеството на мастоцитите и разпределението на колагенните влакна в миокарда при стареещи плъхове.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: Мъжки плъхове Wistar (n = 18) бяха разделени в 3 групи: млади контроли (CYF) – 2 месечни, без суплементация; стари контроли (COF) - 24 месечни, без суплементация; суплементирана група (AMJ) – 24 месечни, суплементирани перорално със сок от Арония (10 ml·kg⁻¹) за 105 дни. В края на експеримента сърцата бяха фиксирани в 10% неутрален формалин. Върху парафинови срезове от сърце бяха осъществени хистохимично и морфометрично изследване. Срезове бяха оцветени с Азан

(по Хайденхайн) за доказване на колагенните влакна в интерстициума на миокарда. Мастоцитите бяха изследвани чрез оцветяване с толуидин блау и еозин. Получените данни бяха анализирани статистически с помощта на SPSS v.19. Данните са представени като means $\pm$ standard error of mean (SEM) и анализирани със Student t-test и one-way ANOVA. Данните се приемаха за статистически значими при $P < 0.05$.

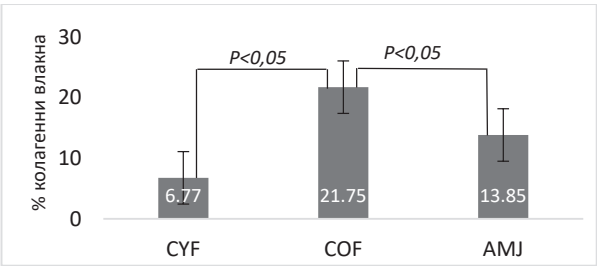
РЕЗУЛТАТИ

На фигура 1 са представени микрофотографиите от оцветяването с Азан (по Хайденхайн). Хистохимичната методика, позволява оцветените в синьо колагенни влакна в миокардния интерстициум да бъдат визуално разграничени и количествено оценени.

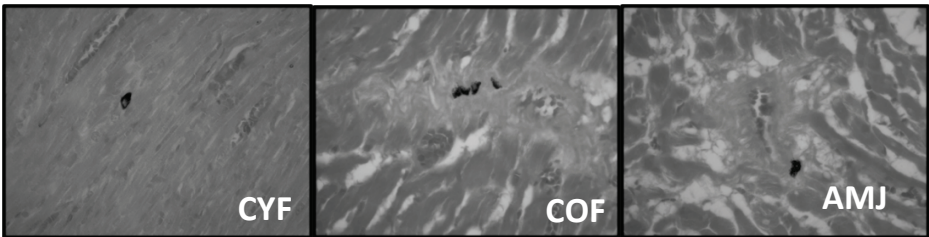


Фигура 1. Миокард, оцветяване с Azan (Haidenhain) x200

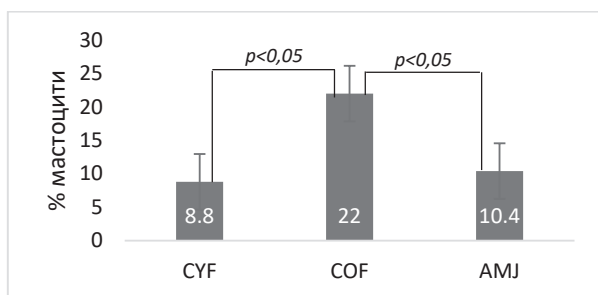
На фигура 2 са представени данните от морфометричния анализ на процентното разпределение на колагенни влакна в миокардния интерстициум на лява камера. Сигнификантната разлика при сравнение на младите и стари контроли е проявление на естествения възрастов процес. При сравнение на данните на старите контроли с тези на суплементираната група се установи сигнификантно по-ниско процентно разпределение на колагенните влакна във втората група ($P < 0.05$).



Фигура 2. Процентно разпределение на колагенни влакна в миокарда на лява камера при плъхове.



Фигура 3. Миокард, оцветяване с Toluidine blue/Eosin x400.



Фигура 4. Средно разпределение на мастоцити на 20 кръвоносни съда в миокарда на лява камера при плъхове.

На фигура 3 са представени микрофотографиите, демонстриращи изследването на мастоцитите в миокарда. Благодарение на метахроматичните си гранули мастоцитите са ясно разграничими на фона на еозинофилните кардиомиоцити. На фигура 4 са представени данните от морфометричния анализ на средния брой мастоцити на 20 кръвоносни съда в миокарда на лява камера. В сравнение с младите контроли мастоцитният брой при старите контроли бе сигнификантно по-висок ($P < 0.05$). При суплементираната група броя мастоцити беше сигнификантно по-нисък в сравнение с възрастните контроли ($P < 0.05$).

ДИСКУСИЯ

Нашите резултати, демонстриращи увеличение на колагенните влакна като проява на възрастово ремоделиране на миокарда, са в съответствие с тези на други автори. Възрастово-обусловената миокардна фиброза е установена при мишки, плъхове, кучета, овце и хора (Cesar et al., 2017). Сърдечното стареене се характеризира с миокардна фиброза и нарушена регулация в баланса между синтез и разграждане на протеини в екстрацелуларния матрикс от матриксните металопроотеинази и други протеази. Сред факторите повлияващи тези процеси са трансформиращият растежен фактор бета и съединителнотъканният растежен фактор, които са профибротични по своя характер и чиито нива се повишават с възрастта (Wang et al. 2010; Bujak et al. 2007).

Мастоцитите са доказани участници в патогенезата на сърдечната фиброза и в ангиогенните реакции в хипоксичните тъкани (Legere et al., 2019). Сред механизмите, водещи до активация на сърдечните мастоцити са взаимодействията им с ендотелин-1, свободни радикали, фактори на комплемента, интерлевкин 33 (Levick et al., 2011). Проучване върху кучета установява, че мастоцитите могат да отделят гранулите си като отговор на повишен оксидативен стрес (Levick et al., 2011). Сърдечните мастоцити освен хистамин и протеази като триптаза и химаза също произвеждат голямо разнообразие от цитокини, растежни фактори, вазоактивни агенти и други биологично активни медиатори, които могат да посредничат за ремоделиране на тъканите. Някои от тях са способни да активират матриксните металопроотеинази, които от своя страна разграждат колагеновата матрица на сърцето (Levick et al., 2011). Сред молекулните механизми на миокардното стареене са митохондриалната дисфункция, ремоделирането на екстрацелуларния матрикс, промяна на ниво микро РНК, нарушената калциева хомеостаза и др. (Chiao et al., 2015).

Антоцианините, биологично активни съставки съдържащи се в голямо количество в плодовете на аронията, къпините, боровинките и други горски плодове са едни от най-добре проучените полифеноли с антиоксидантни свойства. Благоприятните ефекти на полифенолите се отдават главно на техния антиоксидантен капацитет и способността им да модулират клетъчните антиоксидантни защитни механизми чрез индуциране на синтеза на детоксикационни ензими като глутатион S-трансфераза, глутатион пероксидаза, NAD (P) H хинон оксидоредуктаза 1 и още редица други. По-нови изследвания предоставят

доказателства за полифенолите като модулатори на сигналните пътища. В тази насока е доказано, че полифенолите модулират различни таргети, които включват eNOS и NO, възпалителни цитокини като TNF α , IL-6 и IL-8 в допълнение към VCAM-1 и ICAM-1 и модулират сигналните пътища чрез промяна на SIRT1, MAP38 киназа, NF κ B и още много други (Khurana et al., 2013). Една от съставките на сока от *Aronia melanocarpa* е епигалатокатехин, за която е доказано, че понижава нивата на фактори възпалението като TNF α , IL-12p40, p38 MAPK (Stangl et al., 2012). За кверцетинът, друга съставка на сока от *Aronia melanocarpa* е установено, че проявява своите противовъзпалителни свойства чрез инхибиране на дегранулацията на мастоцитите и следователно на всички противовъзпалителни съединения, съдържащи се в техните гранули, включително TNF (Shaik et al., 2018). В допълнение, кверцетинът инхибира транскрипцията на хистидин декарбоксилазата - ензимът, отговорен за генерирането на хистамин от хистидин (Kempuraj et al., 2006).

Нашите резултати демонстрират, че суплементацията с *Aronia melanocarpa* редуцира мастоцитния брой, както и количеството колагенни влакна в миокардния интерстициум. Ефектът на сока от *Aronia melanocarpa* вероятно е резултат не само от преките антиоксидантни и противовъзпалителни свойства на полифенолите, а също и от повлияването на мастоцитния брой и активност.

Тези данни потвърждават благотворната роля на суплементацията с *Aronia melanocarpa* в хода на възрастовото ремоделиране на съединителната тъкан в миокарда при стари плъхове и са в подкрепа на концепцията за остаряване в добро здраве.

Това проучване е финансирано по проект: DN 09/20 от 2016 г. на ФНИ.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Bujak M., Frangogiannis N. G. The role of TGF- β signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovasc Res* 2007; 74:184–195.
2. Cesar A., Meschiari C., Ero O., Pan H., Finkel T., Lindsey M. The impact of aging on cardiac extracellular matrix. *GeroScience* 2017; 39:7–18.
3. Chiao Y., Rabinovitch P. The aging heart. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5:a0251482015; 5(9).
4. Denev P., Kratchanov Ch., Ciz M., Lojek A., Kratchanova M. Bioavailability and antioxidant activity of black chokeberry (*aronia melanocarpa*) polyphenols: in vitro and in vivo evidences and possible mechanisms of action: a review. *Compr Rev Food Sci* 2012; 11(5):471–489.
5. Kempuraj D., Castellani M. L., Petrarca C. et al. Inhibitory effect of quercetin on tryptase and interleukin-6 release, and histidine decarboxylase mRNA transcription by human mast cell-1 cell line. *Clin Exp Med* 2006; 6:150-156.
6. Khurana S., Venkataraman K., Hollingsworth A., Piche M., Tai T. Polyphenols: Benefits to the cardiovascular system in health and in aging. *Nutrients* 2013; 5:3779-3827.
7. Legere S., Haidl I., Légaré J-F., Marshall J. Mast Cells in Cardiac Fibrosis: New insights suggest opportunities for intervention, *Front Immunol* 2019; 28:10:580.
8. Levick S., Melendez G., Plante E., McLarty J., Brower G., Janicki J. Cardiac mast cells: the centrepiece in adverse myocardial remodelling. *Cardiovascular Research* 2011; 89:12–19.
9. Shaik Y., Caraffa A., Ronconi G., Lessiani G., Conti P. Impact of polyphenols on mast cells with special emphasis on the effect of quercetin and luteolin. *Centr Eur J Immunol* 2018; 43(4):476-481.

10. Stangl V., Dreger H., Stangl K., Lorenz M. Molecular targets of tea polyphenols in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2012; 73:348–358.
11. Wang M., Zhang J., Walker S. J., Dworakowski R., Lakatta E. G., Shah A. M. Involvement of NADPH oxidase in age-associated cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48:765–772.

Address for correspondence: Elena.Daskalova@mu-plovdiv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**FLUTAMIDE ПОТИСКА АКТИВНОСТТА НА ЕНЗИМИ,
УЧАСТВАЩИ В ЕНЕРГИЙНОТО ОСИГУРЯВАНЕ НА
КАРДИОМИОЦИТИ НА ТРЕНИРАНИ
ЗА ИЗДРЪЖЛИВОСТ ПЛЪХОВЕ**

Слави Делчев¹, Фанка Гергинска¹, Катерина Георгиева²

¹Катедра по анатомия, хистология и ембриология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив, Пловдив, България

²Катедра по физиология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив, Пловдив, България

**FLUTAMIDE INHIBITS THE ACTIVITY OF ENZYMES INVOLVED
IN THE ENERGY SUPPLY OF CARDIOMYOCYTES IN
ENDURANCE-TRAINED RATS**

Slavi Delchev¹, Fanka Gerginska¹, Katerina Georgieva²

¹Department of Anatomy, Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria

²Department of Physiology, Faculty of Medicine, Medical University – Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria

Abstract

As an androgen-targeting organ, the myocardium is highly sensitive to serum levels of these hormones. Endurance training improves an individual's health by causing a number of adaptive changes, including physiological myocardial hypertrophy. We used Flutamide as an androgen receptor blocker (ARB), to assess the role of androgens in the myocardial adaptation during endurance training. Male rats were divided into two groups (n = 12). Rats in one group were trained on a treadmill with a submaximal load for 8 weeks, and the other group was untrained. Half of the trained and half of the untrained rats were treated with Flutamide.

Enzyme histochemical techniques for key enzymes of myocardial metabolism - SDH, NAD.H2-cytochrome-C reductase, LDH were performed to assess the energy supply of the myocardium. The application of ARB reduced the activity of enzymes in both untrained and endurance-trained rats.

The data obtained show that androgens play an important role in maintaining the normal enzymatic activity of SDH, NAD.H2-cytochrome-C reductase, LDH and participate in the adaptation processes of the myocardium to submaximal training.

Keywords: myocardium, endurance training, Flutamide, enzyme histochemistry.

Миокардът притежава висок енергиен метаболизъм, който се приспособява към специфичните нужди на организма. Кардиомиоцитите могат да активират различни сигнални пътища за синтез, пренос и усвояване на енергия според изискванията на даден тип физическо натоварване (Ventura-Clapier et al., 2007). Сърдечният отговор към

тренировката се повлиява и от допълнителни фактори, като хормонални стимули и генетична предразположеност (Galderisi et al., 2015).

Метаболитната адаптация е характерен белег на мускулното ремоделиране в резултат на тренировка за издръжливост. Един от най-изразените ефекти на субмаксималното натоварване е увеличението на митохондриалното съдържание (Saleem et al., 2014). Най-податлива на повлияване и регулиране е фамилията от митохондриални гени (Timmons, 2011). Митохондриалният биогенезис е зависим от координираната функция на митохондриалния и ядрен геном. Интерес представлява взаимовръзката между адаптацията на митохондриите в кардиомиоцитите и измененията в ензимната активност на маркерни ензими, участващи в основни пътища за енергийна доставка.

Все още малко е известно за механизмите, регулиращи активността на ключови ензими от дихателната верига, цикъла на Кребс и гликолизата в миокарда при физическо натоварване.

Цел

Да се изследва въздействието на БАР върху метаболитната адаптация при субмаксимална тренировка чрез анализ на активността на ключови ензими за енергийна доставка в кардиомиоцити на плъхове.

Материал и методи

Мъжки плъхове Wistar бяха разделени на две групи ($n=12$). Плъховете от едната група бяха тренирани на тредмил със субмаксимално натоварване в продължение на 8 седмици, а другата група беше нетренирана. Половината от тренираните и половината нетренираните плъхове бяха третираны с Flutamide (от групата на БАР) в доза $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, разтворен в сусамово олио s.c., 5 дни седмично, а другата половина - с плацебо (сусамово олио в същия обем s.c.) за същия период от време. Оформени бяха четири групи: NT – нетренирани, получавали плацебо; NT+F – нетренирани, получавали Flutamide, T – тренирани, получавали плацебо, T+F – тренирани, получавали Flutamide. Всички плъхове бяха анестезирани чрез интраперитонеално инжектиране на Thiopental $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ и декапитирани. Експерименталният протокол беше одобрен от Комисията по Научна етика към МУ-Пловдив (протокол № 4/ 18.07.2013) и от Комисията по етично отношение към животните към БАБХ (разр. № 57/ 19.03.2012).

Миокард от лявата камера на сърцето (средна трета) беше дълбоко замразен в течен азот и съхраняван при -80°C до момента на анализа. Върху криостатни срезове ($10 \mu\text{m}$) бяха проведени ензимохистохимични реакции. Проследихме активността на маркерните ензими: за цикъла на Кребс - сукцинатдеhidрогеназа (СДХ), за дихателната верига - NAD.H2-цитохром-С редуктаза (NAD.H2) и за гликолизата - лактатдеhidрогеназа (ЛДХ) (Lojda et al., 1979). Избирателното оцветяване на отделни тъканни структури чрез ензимохистохимични методи позволява прецизно морфометрично измерване с помощта на специализирано оборудване (Stoss et al., 2005; Meier-Ruge and Bruder, 2008).

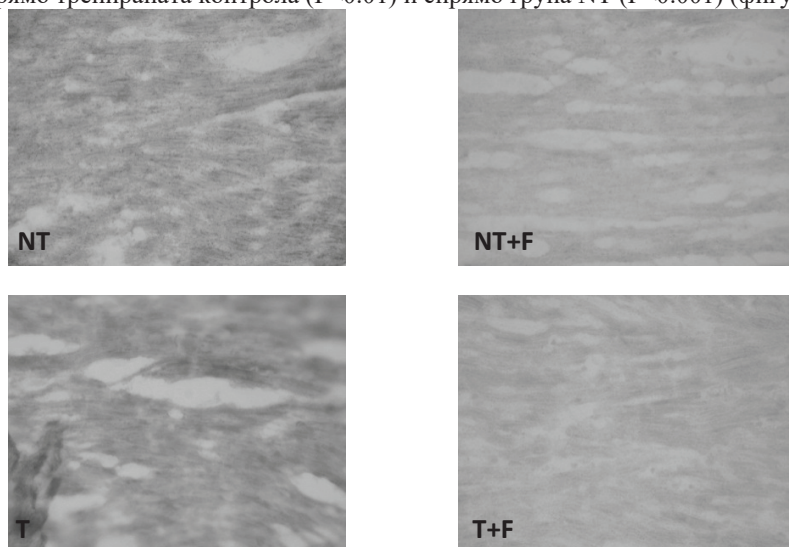
Анализирана беше наситеността на реакциите за трите изследвани ензима върху надлъжни срезове от миокарда. С помощта на специализиран софтуер “DP-Soft” 3.2 (Olympus, Japan) беше отчетена средната сатурация на ензимохистохимичната реакция в условни единици (AU) в миокарда на животните от всяка експериментална група. Стойностите са в интервал $0 \div 256$. получените данни бяха подложени на дву-факторен (two-way ANOVA) анализ. Статистически значими се приемаха различията при $P < 0.05$. Всички данни са представени като средна аритметична $\pm$ стандартна грешка на средната аритметична ($X \pm \text{SEM}$).

Резултати

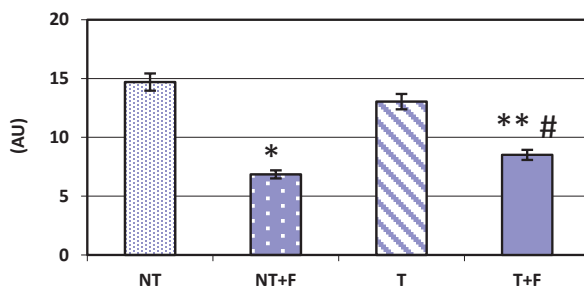
А) Ензимна активност на СДХ

Анализът не установи значим основен ефект на тренировката върху активността на СДХ в кардиомиоцитите (10.77 ± 0.62 c/y 10.78 ± 0.62 AU; $P > 0.05$). Прилагането на БАР имаше сигнификантен основен ефект, като третираните животни имаха по-ниска активност в сравнение с нетретираните (7.68 ± 0.62 c/y 13.87 ± 0.62 AU; $P < 0.01$).

При анализ на междофакторното взаимодействие установихме статистически значима по-ниска активност при нетренираните животни, получавали Flutamide спрямо нетренираната контрола ($P<0.001$), както и на тренираните плъхове, получавали Flutamide спрямо тренираната контрола ($P<0.01$) и спрямо група NT ($P<0.001$) (фигури 1, 2).



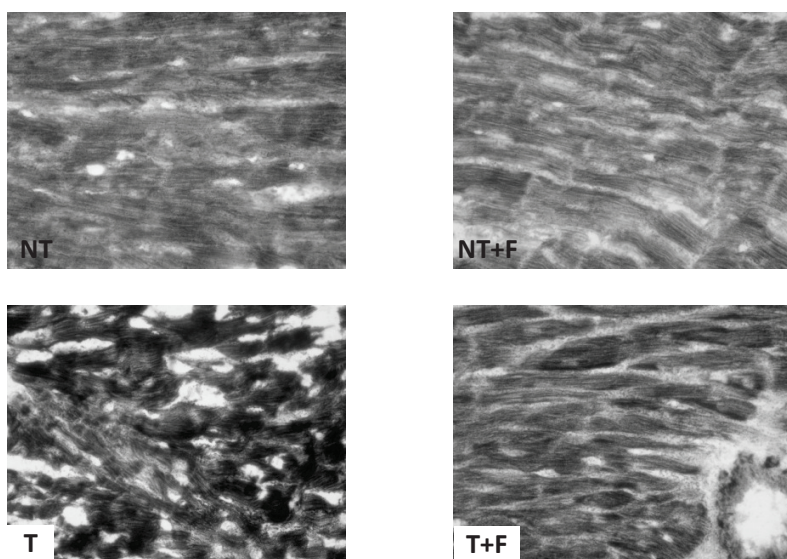
Фигура 1. Ензимохистохимична реакция за СДХ в миокард на животни от експерименталните групи (увел. x200).



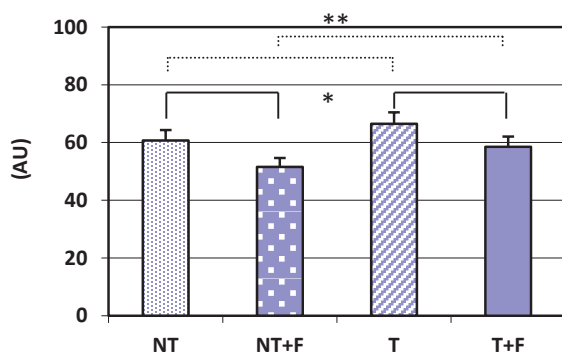
Фигура 2. Ензимна активност на СДХ (AU) в миокард на животни от експерименталните групи. * $P<0.001$ с/у NT, ** $P<0.01$ с/у T; # $P<0.001$ с/у NT.

Б) Ензимна активност на NAD.H2-цитохром-С редуктаза

Тренировката за издръжливост имаше сигнификантен основен ефект. Тренираните животни имаха по-висока ензимна активност в миокарда спрямо нетренираните (62.50 ± 1.50 с/у 56.13 ± 1.50 AU; $P<0.01$). Прилагането на БАР също имаше основен ефект, като получавалите Flutamide плъхове имаха понижена активност на ензима (55.04 ± 1.50 с/у 63.59 ± 1.50 AU; $P<0.01$). Не беше установено междофакторно взаимодействие ($P>0.05$), (фигура 3, 4).



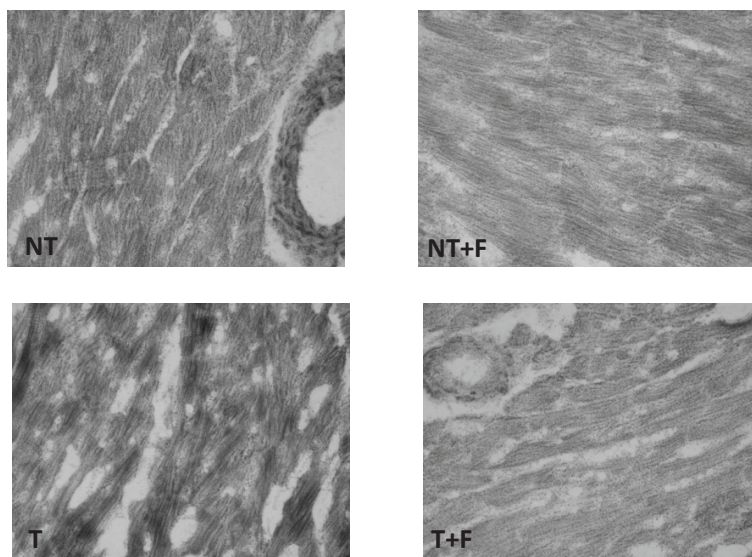
Фигура 3. Ензимохистохимична реакция за NAD.H2-цитохром-С редуктаза в миокард на животни от експерименталните групи (увел. x200).



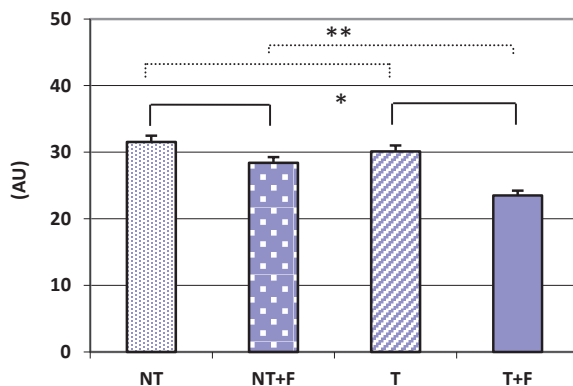
Фигура 4. Ензимна активност на СДХ (AU) в миокард на животни от експерименталните групи. * $P < 0.01$ тренирани с/у нетренирани; ** $P < 0.01$, получавали Flutamide с/у получавали плацебо.

В) Ензимна активност на ЛДХ

Тренираните животни имаха по-ниска активност на ЛДХ в кардиомиоцитите спрямо нетренираните (26.81 ± 0.92 с/у 29.96 ± 0.92 AU; $P < 0.05$). Прилагането на Flutamide също имаше основен ефект, като третираните животни имаха по-ниска активност на ензима (25.95 ± 0.92 с/у 30.82 ± 0.92 AU; $P < 0.01$). Не беше установено сигнификантно междофакторно взаимодействие ($P > 0.05$), (фигура 5, 6).



Фигура 5. Ензимохистохимична реакция за ЛДХ в миокард на животни от експерименталните групи (x200).



Фигура 6. Ензимна активност за ЛДХ (AU) в миокард на плъхове от експерименталните групи. * $P < 0.05$ тренирани с/у нетренирани; ** $P < 0.01$ приемали Flutamide с/у приемали плацебо.

Обсъждане

Нашите резултати не установиха сигнификантно изменение на активността на СДХ в кардиомиоцитите на тренираните за издръжливост животни, което съответства на данни от наши предишни изследвания (Delchev, 2008). За липса на изменение на активността на СДХ съобщават също Machida и съавт. (2000), които не установяват разлика при изследване на активността на ензима в хомогенати от кардиомиоцити на плъхове, тренирани за издръжливост, при различни по интензивност тренировъчни програми.

Прилагането на антиандроген намали сигнификантно активността на ензимите СДХ и NAD.H2, както при нетренираните животни, така и в условията на субмаксимално натоварване. Тези данни разкриват влиянието на андрогените, медирано от андрогенни рецептори (АР), върху способността на СДХ адекватно да участва в метаболитната адаптация към тренировката за издръжливост. При блокиране на АР от Flutamide и съответно липсващ геномен ефект на андрогените, вероятно пряко се повлиява синтеза на

нови ензимни, структурни и рецепторни протеини, което може да обясни установената от нас понижена активност на изследвания ензим при тренираните животни, получавали БАР. Понижена активност на СДХ е установена при пациенти със затлъстяване (Kern et al., 1999). Подобна находка би могла да бъде свързана с ниски нива на тестостерон в серума при състояния с наднормено тегло и висок ВМІ.

Понижената ензимна активност при нетренираните животни е индикатор за влошаване на нормалната дейност на оксидативните ензими в миокарда в отсъствие на андрогени и е допълнителна предпоставка за намаление на физическия работен капацитет.

Ензимът ЛДХ действа при последния етап на гликолизата, протичащ в анаеробни условия, свързан с възстановяването на пирувата до лактат, в присъствието на NADH (Lojda et al., 1979). Лактатът е краен продукт на гликолизата в клетките (основно скелетната мускулатура), при анаеробни условия. Отчетеното намаление на активността на ЛДХ в кардиомиоцитите е признак на понижен гликолитичен капацитет. Възможно е това да се дължи на намалена обща продукция на лактат и ограничената му роля като енергиен източник за мускулното съкращение.

Заклучение

Получените от нас данни показват, че андрогените чрез АР, имат важна роля в поддържането на нормалната ензимна активност на СДХ, NADH2-цитохром-С редуктаза и ЛДХ в миокарда и участват в адаптационните процеси на сърдечния мускул при субмаксимална тренировка.

Библиография

1. Ventura-Clapier R., Mettauer B., Bigard X. Beneficial effects of endurance training on cardiac and skeletal muscle energy metabolism in heart failure. *Cardiovasc Res* 2007; 73:10–18.
2. Galderisi M., Cardim N., D'Andrea A. et al. The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16:353a-353t.
3. Saleem A., Carter H. N., Hood D. A. p53 is necessary for the adaptive changes in cellular milieu subsequent to an acute bout of endurance exercise. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014; 306:C241–C249.
4. Timmons J. A. Variability in training-induced skeletal muscle adaptation. *Appl Physiol* 2011; 110:846–853.
5. Lojda Z., Gossrau R., Schiebler T. H. *Enzyme Histochemistry. A Laboratory Manual.* Springer-Verlag, Berlin 1979, pp. 211-232.
6. Stoss F., Meier-Ruge W. A., Knecht N. A. et al. Atrophic hypoganglionosis in the colon of adults with slow-transit constipation: a morphometric histopathological investigation. *Eur Surg* 2005; 37:87–93.
7. Meier-Ruge W. A., Bruder E. Current concepts of enzyme histochemistry in modern pathology. *Pathobiology* 2008; 75:233–243.
8. Delchev S. Independent and combined effects of regular submaximal exercise and anabolic androgenic steroids on rat myocardium. *Folia Med* 2008; 4:93-95.
9. Machida S., Kariya F., Kobayashi K., Narusawa M. Lack of effect of running training at two intensities on cardiac myosin isozyme composition in rats. *Jpn J Physiol* 2000; 50:577-583.
10. Kern P. A., Simsolo R. B., Fournier M. Effect of weight loss on muscle fiber type, fiber size, capillarity, and succinate dehydrogenase activity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4185-4190.

Corresponding author e-mail: Slavi.Delchev@mu-plovdiv.bg

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

ПРИЛОЖЕНИЯТА ЗА СМАРТФОНИ В ПОМОЩ В БОРБАТА С COVID-19

Кристина Килова

Катедра „Медицинска информатика, биостатистика и електронно обучение“, Медицински университет – Пловдив

SMARTPHONE APPLICATIONS ASSISTING THE FIGHT AGAINST COVID-19

Kristina Kilova

Department of Medical Informatics, Biostatistics and e-Learning,
Medical University of Plovdiv, Bulgaria

Abstract

The opportunities to diagnose, screen, monitor, and track the contacts of COVID-19 patients using smartphone applications are an important tool for controlling and limiting the infection. The present study **aims** to review and analyze the capabilities of smartphone applications used in the fight against COVID-19. **Material and methods:** A search in the databases of PubMed, Google Scholar, SpringerLink, ScienceDirect was performed, as well as in the official websites of various governmental and non-governmental institutions, developers of mobile applications. **Results:** An overview of the applications for smartphones used for COVID-19 in different countries has been made. Their functionalities, advantages, disadvantages and existing limitations have been studied and analyzed. **Conclusion:** The developed smartphone applications offer solutions and help in the conditions of COVID-19. The collection and analysis of data from them is a tool to support health professionals and authorities in order to expertly assess and take action in the field of public health.

Keywords: smartphones, smartphone applications, COVID-19, pandemic.

Въведение

В контекста на глобалната ситуация, в която светът се намира днес, много правителства, компании и граждански движения са разработили различни инициативи, целящи да информират населението и да помогнат за управлението на кризата. Възможностите за диагностициране, скрининг, мониторинг, проследяване на контактните на болни от COVID-19 с помощта на приложения за смартфони представляват важен инструмент за контрол на инфекцията. За кратко време бяха създадени приложения за смартфони, които да информират гражданите за коронавирусната инфекция, начините за предпазване, хигиенните правила, близостта им до лекар или болнично заведение. Изкуствен интелект е интегриран в онлайн базирани мобилни приложения, с помощта на които всеки може да направи бърз тест за наличие на симптоми на коронавирусна инфекция.

Приложенията за мобилно здраве (mHealth) (приложения) са софтуерни инструменти, които могат да бъдат инсталирани на мобилни устройства, обикновено смартфони. С нарастващото използване на технологиите приложенията се оказваха способни да разпространяват здравни знания и ресурси (Bonoto et al., 2017; Grasaas et al., 2019). В опит

да „изравнят кривата“ на нарастващия брой случаи на COVID-19 са създадени множество приложения за COVID-19, които предоставят информация на всички граждани, за да могат впоследствие да облекчат натиска върху здравните системи. Приложенията са създадени, за да улеснят самооценката у дома, проследявайки статистически данни и предоставяйки актуални данни.

Внедряването на стратегически функции в mHealth, които могат да помогнат при диагностицирането или докладването на симптомите, имат голям потенциал при лечението на инфекции. Освен това, интегрирането на съответните епидемиологични данни и географска информация за разпространението на преносимите болести в даден регион ще позволи проследяването на случаите, като това може да се използва като инструмент за контрол на разпространението на инфекцията (Ossemame et al., 2018). По-ефективно е предоставянето на здравна информация чрез приложенията на mHealth, тъй като тя може да се обменя бързо и да се актуализира динамично (Apidi et al., 2017).

Безспорен е положителният принос за опазване на здравето по време на пандемията, но тези технологии освен предимства имат и определени ограничения.

Настоящото изследване има за **цел** да направи преглед и анализ на възможностите на приложенията за смартфони, използвани в борбата с COVID-19..

Материал и методи

Осъществено е търсене по ключови думи в App Store и Google Play Store, в базите данни на PubMed, Google Scholar, SpringerLink, ScienceDirect Database, както и в официални сайтове на различни правителствени и неправителствени институции, разработчици на приложения за смартфони.

Резултати и обсъждане

Пандемията от COVID-19 е най-голямата заплаха за общественото здраве, която светът е виждал през последните 100 години. В отговор на това страните въвеждат различни нива на „блокиране“, за да намалят броя на новите случаи. Последните епидемиологични модели прогнозират, че епидемията ще започне отново, ако наложените мерки бъдат отменени (Ferguson et al., 2020). Поради тази причина учените обсъждат втори подход към поставяне на епидемията под контрол: проследяване на контактните лица на базата на приложения за смартфони (Abeler et al., 2020).

Широкото разпространение на смартфони и техните възможности допринасят за създаването на множество мобилни приложения, които свободно могат да се изтеглят. Те позволяват географско проследяване и самоотчитане на заболяване, съответстващо на COVID-19, разкриване на положителни и отрицателни тестове, ако са извършени, и предприети действия, включително самокарантиниране, или посещение в клиника или хоспитализация. Такива приложения могат да допълнят институционалното отчитане и да позволят на по-нататъшни принципи, основаващи се на населението, да реализират своя потенциал в съвременната епидемиология на огнищата (McCullough et al., 2020). Математическите модели на пандемията (Ferretti et al., 2020) показват, че бързото проследяване на контактите, комбинирано с мащабна програма за тестване на вируси, може не само да забави епидемията, но и да я спре изцяло. Подобно бързо проследяване на контактите обаче не е възможно да бъде направено ръчно. Само цифрово, до голяма степен автоматично, решение би помогнало.

Някои биха могли да твърдят, че нуждите, свързани с COVID-19, оправдават дори екстремни контрामерки. В крайна сметка тук става въпрос за спасяването на живота и опазването на здравето на колкото се може повече хора. Отслабването на защитата на данните може да е за предпочитане пред всеобхватните ограничения на личната свобода и пред икономическите разходи на текущото блокиране. В съответствие с това много страни започнаха да проследяват телефоните на своите граждани и да използват данни за местоположението им, за да наблюдават разпространението на вируса, както и да налагат ограничения както за „заклучване“, така и за ранна изолация. Най-видният пример за това е Китай, където влизането на много обществени места е ограничено до хора, които могат да

покажат зелен здравен код на своите смартфони, че не са били в контакт с потвърден случай на COVID-19. Страни като Израел (Tidy, 2020) или Южна Корея (Cuthbertson, 2020) също използват данни за местоположението – в първия случай, за да наложат карантинните правила и да уведомят контактите на заразен човек, а във втория – да предупредят хората, преди да влязат във „високо рискови“ зони. Въпреки това, дори и изправени пред екзистенциална заплаха, трябва възможно най-малко да се намесваме в основните права. Сред ефективните подходи трябва да изберем този, който най-малко компрометира основните права. Бързото и ефективно проследяване на контактите, без да се събират големи количества данни в централна база данни, е осъществимо.

Тъй като броят на приложенията за COVID-19 продължава да расте бързо, потребителите трябва да са наясно с информацията, която се предоставя, като направят критична оценка на приложения, преди да ги изтеглят. Измамни приложения за COVID-19 инсталират рансъмуер и шпионски софтуер на устройства, в резултат на което Apple, Google и Amazon започват да блокират неофициални приложения за коронавирус от магазини за приложения и отказват приложения, които не са от „призната институция“ (Musil, 2020).

Този обзор изследва текущото състояние на приложенията за смартфони, използвани като средство в борбата с COVID-19, като предоставя кратка оценка на целите на приложенията и подходите, които те използват.

1. Смартфон приложения за проследяване на контакти

Бяха изготвени или предложени множество приложения за смартфони с официална държавна подкрепа в редица страни. Разработени са няколко рамки за изграждане на приложения за проследяване на контакти. Представени са опасения относно поверителността, особено относно системите, които се основават на проследяване на географското местоположение на потребителите на приложения.

Проследяването на контактите е важен инструмент за контрол на инфекциозните заболявания, но тъй като броят на случаите нараства, ограниченията във времето правят трудно ефективното контролиране на предаването на заразата. Цифровото проследяване на контакти, особено ако е широко разгърнато, може да бъде по-ефективно от традиционните методи за проследяване на контакти. В модел от март 2020 г., разработен от екипа на Института за големи данни на Оксфордския университет на професор Кристоф Фрейзър, огнището на коронавирус в град с един милион жители може да бъде спряно, ако 80% от всички потребители на смартфони участват в системата за проследяване (Ferretti et al., 2020; Kelion, 2020). Някои привърженици се застъпват за законодателство, освобождаващо някои COVID-19 приложения от общите ограничения за поверителност (Servick, 2020).

Рос Андерсън, професор по инженерна сигурност в университета в Кеймбридж, изброява редица потенциални практически проблеми със системи, базирани на приложения, включително фалшиви положителни резултати и потенциална липса на ефективност, ако използването на приложението е ограничено само до малка част от населението. В Сингапур само един от всеки трима е изтеглил приложението TraceTogether до края на юни 2020 г. въпреки законовите изисквания за повечето работници; приложението също бе недостатъчно използвано поради факта, че изисква от потребителите да поддържат приложението отворено по всяко време на Apple iOS (Stokel-Walker, 2020).

Предложеният план за проследяване на контакти на Google/Apple възнамерява да смекчи проблема с възприемането, като включи механизми за проследяване в техните операционни системи на устройства, разпределен чрез стандартни механизми за актуализация на софтуера. До втора фаза операционната система ще може да проследява излагането на вируса, без да е необходимо изтеглянето на отделно приложение COVID-19 (Newton, 2020).

Екип от университета в Оксфорд симулира ефекта на приложение за проследяване на контакти върху град с 1 милион жители. Те изчисляват, че ако приложението се използва заедно с екранирането на хората над 70-годишна възраст, тогава 56% от населението ще

трябва да използва приложението, за да се потисне вируса. Това би било еквивалентно на 80% от потребителите на смартфони в Обединеното кралство. Те откриват, че приложението все пак може да забави разпространението на вируса, ако го изтеглят дори по-малко хора (Kelion, 2020).

В случай на проследяване на контакти, подходът, който изисква най-малко количество данни, също изглежда епидемиологично най-ефективен. Това е така, защото приложението като описаното по-горе би било по-подходящо да определи кой всъщност е в непосредствена близост от което и да е от другите предложени решения. Освен това, дори цифровите системи за проследяване на контакти се нуждаят от сътрудничеството между потребителите (като инсталират приложението и носят телефоните си със себе си), за да имат шанс за успех. Следователно ефективността на всяка система за проследяване на контакти зависи от обществената подкрепа. Има основания да вярваме, че нивото на подкрепа може да бъде увеличено, като се избере решение за минимизиране на данните. Представително проучване в Съединените щати, Обединеното кралство, Германия, Италия и Франция показва, че около 70% от анкетирания биха инсталирали приложението като описаното по-горе на телефоните си (OSF, 2020). Причината, която най-често се повдига срещу инсталацията, е притеснението, че правителството може да използва приложението като извинение за по-голямо наблюдение след края на епидемията. Ако правителството се стреми колкото се може повече хора да инсталират приложението, то трябва да приеме тези опасения сериозно и да се въздържа от използване на данни за местоположението.

Съвместна разработка на три фламандски технологични компании е приложение за ограничаване на разпространението на новия коронавирус „по-бързо и по-ефективно“. Озаглавено „Изравняване на кривата“ и предлагащо се безплатно, приложението предупреждава потребителите за места, където има високи нива на инфекция, и ги насърчава да посетят лекар, ако се появят някакви симптоми на COVID-19.

2. Смартфон приложения за COVID-19 в редица страни

В Южна Корея правителствената стратегия за контрол на разпространението на болести се поддържа от мобилно приложение, което насочва хората да преминават през тестови центрове и следи движението на тези хора, които са тествани положително (Cuthbertson, 2020).

Виртуалният асистент Siri на Apple е актуализиран, за да предоставя насоки, базирани на симптомите и връзки към интернет страници за COVID-19. Ако потребителя попита Siri „Как да разбера дали имам коронавирус?“ или „Мисля, че имам коронавирус“, инструментът инициира въпрос, за да определи текущите симптоми на потребителя. Ако потребителят каже на Siri, че симптомите са сериозни, но не са животозастрашаващи, виртуалният асистент го съветва да говори с лекаря си и предоставя селекция от телемедицински компании, която включва Amwell, Teladoc, Doctor on Demand, HealthTap, PlushCare, Sydney Care и MDLive.

Докато правителствените ограничения за пътуване иницират социално дистанциране, сега е възможно хората да продължат каузата, като използват специално приложение, което предоставя подробна пространствена скала в подкрепа на информирани лични решения за самокарантина и търсене на медицинско лечение (Mehta, 2020). Съвместно стартирано от Китайската национална комисия по здравеопазване и China Electronics Technology Group Corporation, платформата „тесен контакт“ използва големи данни от публичните власти за движението на хора (данни за обществен транспорт, обхващащи полети и влакове (резервиране на място за влак в Китай изисква въвеждането на идентификационна информация)), както и записи на случаи на заболяване, за да се провери дали потребителят е имал някакъв близък контакт с лице, потвърдено или подозирано, че е било заразено в близкото минало. Платформата може да информира потребителя въз основа на неговото местоположение и скорошни движения дали е работил през последните 2 седмици (предполагаемият инкубационен период на COVID-19), живял ли е в същата сграда или пътувал ли е с влак (всички пътници и членове на екипажа в един и същ вагон) или

самолет (кабинен персонал и пътници в рамките на три реда от заразено лице) с лице, за което е потвърдено или подозирано, че има вируса. „Детектор за близък контакт“ може да бъде достъпен чрез три от най-популярните мобилни социални и платежни приложения в Китай, а именно Alipay, WeChat и QQ (Rapson, 2020).

Институтът „Робърт Кох“ (RKI) като национален институт за обществено здраве публикува приложението Corona-Warn-App от името на федерално правителство на Германия. Приложението е предназначено да помогне за прекъсване на веригите за заразяване, като ви информира дали наскоро сте били близо до някой, който впоследствие е бил с положителна проба за COVID-19. Въпреки ранните опасения относно неприкосновеността на личния живот и сигурността на данните, от 1 юли 2020 г. те са изтеглени от над 14 милиона души. Приложението в нито един момент не събира лична информация – поверителността е добре защитена. Corona-Warn-App е основното приложение за COVID-19 в Германия, където е взаимосвързано с националната здравна система.

Coronavirus Australia е приложение за информация, регистрация на изолация в Австралия, докато COVIDSafe е приложение за проследяване на контакти, обявено от австралийското правителство на 14 април 2020 г. за борба с продължаващата пандемия COVID-19.

Министерството на здравеопазването Израел обявява „НаMagen“ – приложение за проследяване на контакти за iOS и Android, стартирано на 22 март 2020 г. Namagen проследява местоположението на потребителя, използвайки стандартни API за местоположение, и след това ги сравнява с известните движения на хора, диагностицирани с COVID-19.

3. Смартфон приложения за COVID-19 в България

В началото на м. март 2020 г. Европейската комисия обяви, че търси стартиращи фирми, които могат да предоставят иновативни решения за тестване, мониторинг и лечение на болестта COVID-19. В тази връзка Българската професионална асоциация по роботика и автоматика публикува списък на решения, свързани с COVID-19, които попадат в областта на технологиите и иновациите.

Подкрепа в борбата с COVID-19 оказва българската технологична компания ScaleFocus, чийто специалисти разработиха специализирано приложение за смартфон. Чрез приложението ViruSafe потребителите могат да въведат данните си, регулярно да въвеждат симптоми, ако имат такива, да получават актуална информация, свързана с COVID-19, да бъдат уведомени, ако са били в опасна близост до друг човек със симптоми. Данните са достъпни за Националния оперативен щаб, Регионалните здравни инспекции и личните лекари. Приложението има специализиран софтуер за анализи и визуализация през географски карти.

iHELP Bulgaria надгражда iHELP така, че здравите, потенциално болните, както и тези с вече установена зараза от COVID-19 да споделят как се чувстват, каква е симптоматиката им, ако има такава, както и да създават свое виртуално досие (<https://ihelp-bulgaria.com/>). Показва в реално време колко от потребителите на iHELP около нас са споделили своите симптоми – дали са напълно здрави, в начален стадий на болестта или в тежко състояние. Чрез виртуалната карта може да се провери на колко безопасно място се намирате в момента. Приложението е налично и безплатно в онлайн магазина на Google за устройства с Android, а скоро – и в този за потребителите с операционна система на iOS.

Чрез бързо меню, посветено на коронавируса, всеки потребител ще може да отбелязва как се чувства. Всичко това се записва в персонално досие, което се пази в специална база данни, която при нужда да може да се предоставя на лекуващия си лекар. Освен основни симптоми като кашлица, отделяне на секрети и температура, всеки ще може неограничен брой пъти да отбелязва изменения в симптоматиката си, пулс, кръвно налягане, брой вдишвания.

Заклучение

Възможностите за диагностициране, скрининг, мониторинг, проследяване на контактните на болни от COVID-19 с помощта на смартфон приложения е важен инструмент за контрол на инфекцията. Разработени са редица приложения за смартфони, предлагащи решения и помощ в условията на пандемия. Приложенията за борба с коронавируса биха улеснили овладяването на пандемията, но предизвикват и немалко полемики.

Благодарности

Проучването по тази статия се финансира по Национална научна програма „Електронно здравеопазване в България“ (е-здраве), по споразумение с МОН Д-01-200/16.11.2018 г.

Използвана литература

Abeler, J., Bäcker, M., Buermeyer, U., & Zillessen, H. (2020). COVID-19 Contact Tracing and Data Protection Can Go Together. *JMIR mHealth and uHealth*, 8(4), e19359.

Apidi NA, Murugiah MK, Muthuveloo R, et al. Mobile medical applications for dosage recommendation, drug adverse reaction, and drug interaction: review and comparison. *Ther Innov Regul Sci* 2017 Jul;51(4):480-485.

Bonoto BC, de Araújo VE, Godói IP, et al. Efficacy of Mobile Apps to Support the Care of Patients With Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JMIR mHealth uHealth*. 2017.

Cuthbertson A. Independent. Coronavirus Apps Let People Avoid High-Risk Locations in South Korea. Available from: <https://www.independent.co.uk/life-style/gadgets-and-tech/news/coronavirus-news-app-south-korea-latest-cases-deaths-location-a9371651.html>.

Retrieved 2020.08.01

Ferretti, Luca; Wymant, Chris; Kendall, Michelle; Zhao, Lele; Nurtay, Anel; Abeler-Dörner, Lucie; Parker, Michael; Bonsall, David; Fraser, Christophe (2020-03-31). Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science*. 368 (6491): eabb6936.

Ferguson N, Laydon D, Nedjati-Gilani G, et al., Imperial College COVID-19 Response Team Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Imperial College London. 2020:1–20.

Grasaas E, Fegran L, Helseth S, et al. Icancope with pain: Cultural adaptation and usability testing of a self-management app for adolescents with persistent pain in Norway. *J Med Internet Res*. 2019.

Kelion, L. (2020.04.16). NHS coronavirus app to target 80% of smartphones. *BBC News*. Retrieved 2020.08.10.

McCullough, P. A., Eidt, J., Rangaswami, J., et al. (2020). Urgent need for individual mobile phone and institutional reporting of at home, hospitalized, and intensive care unit cases of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *Reviews in cardiovascular medicine*, 21(1), 1–7.

Mehta, I. (2020-03-03). China's coronavirus detection app is reportedly sharing citizen data with police. *The Next Web*. Retrieved 2020.08.01.

Musil S. Apple rejects coronavirus apps not from a “recognized institution,” reports says. 2020; Available from: <https://www.cnet.com/news/apple-reportedly-rejecting-coronavirus-related-apps-not-from-recognized-institutions/>. Retrieved 2020.08.05

Newton, C. (2020.04.14). Apple and Google have a clever way of encouraging people to install contact-tracing apps for COVID-19. *The Verge*. Retrieved 2020-04-15.

OSF. 2020. Mar 26, covid19_app_survey Available at: <https://osf.io/7vgq9/> Retrieved 2020.08.11

Ossemane EB, Moon TD, Were MC, Heitman E. Ethical issues in the use of SMS messaging in HIV care and treatment in low- and middle-income countries: case examples from Mozambique. *J Am Med Inform Assoc* 2018 Apr 01;25(4):423-427

Rapson J. HSJ. 2020. Mar 18, NHS developing coronavirus contact tracking app Available at: <https://www.hsj.co.uk/free-for-non-subscribers/nhs-developing-coronavirus-contact-tracking-app/7027163.article>.

Servick, K. (2020.03.22). Cellphone tracking could help stem the spread of coronavirus. Is privacy the price? Science. S2CID 216518303. Retrieved 2020.08.26.

Sherr, Ian. Apple, Google, Amazon block nonofficial coronavirus apps from app stores. CNET. Retrieved 2020-08-16.

Stokel-Walker, C. (2020.04.15). Can mobile contact-tracing apps help lift lockdown?. Available at: www.bbc.com. Retrieved 2020.08.18.

Tabi K, Randhawa AS, Choi F, et al. Mobile apps for medication management: review and analysis. JMIR Mhealth Uhealth 2019 Sep 11;7(9):e13608

Tidy J. (2020. Mar 17), Coronavirus: Israel enables emergency spy powers. BBC News. Available at: <https://www.bbc.com/news/technology-51930681>.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

МЕКСИЛЕТИН – НОВИ КИЛИНИЧНИ ИНДИКАЦИИ

Даринка Славчева Димитрова

Катедра Фармакология и Клинична фармакология, Медицински факултет, Медицински Университет Пловдив, България

MEXILETINE – NEW CLINICAL INDICATIONS

Darinka Slavtcheva Dimitrova

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

Abstract

Mexiletine belongs to a class IB antiarrhythmic drug for treatment of ventricular arrhythmia, sodium channel blocker with a high affinity for muscle sodium channels. Skeletal muscle channelopathies belong to the group of are rare genetic disorders caused by dysfunction of voltage-gated ion channels and classified as non-dystrophic and periodic paralyses. *In vitro* and animal models mexiletine reduces muscle fiber excitability in non-dystrophic myotonia. Clinical trials randomized and controlled cross over, showed mexiletine to be effective for reducing myotonia in patients with dystrophic myotonia. Chloride channel myotonia can be inherited in a recessive or dominant pattern (Becke's vs Thomsen's myotonia) while myotonia due to sodium channel mutations is always autosomal dominant. Clinically, myotonia is characterized by delayed muscle relaxation presenting with muscle stiffness, impaired mobility and less often falls. This is connected with weakness, fatigue and sometimes pain. Clinical symptoms can vary from mild to severe. Pediatric phenotypes include severe neonatal episodic laryngospasms which can be life-threatening. Mexiletine significantly improved patient-reported stiffness and neuromuscular quality of life. It is recommended for patients with genetically confirmed non-dystrophic myotonia. The therapeutic daily dose is 200 mg three times daily. Mexiletine is well tolerated. The most common adverse event is gastrointestinal discomfort. Contraindications to taking mexiletine are: heart failure, cardiac conduction defect, hepatic and renal disease.

Keywords: Mexiletine, orphan-drug in myotonic syndromes, non-dystrophic and dystrophic myotonias

Механизъм на действие

Мексилетинът е антиаритмично лекарство, принадлежащо към клас IB, производно на лидокаини. Утвърден е в клиничната практика за лечение на вентрикуларни аритмии вследствие на миокардна исхемия, като механизмът му на действие е свързан с инхибиране на бързото навлизане на натриеви йони през волтаж-зависимите натриеви йонни канали.

Сравнително наскоро е лицензиран в Европа към групата на лекарства-сираци за лечение на редки вродени заболявания (De Bells et al., 2018). Той контролира свръхвъзбудимостта при двата типа миотонии - дистрофична и недистрофична (Hoffman and Kaminski, 2012; De Bellis et al. 2018). Мексилетинът е считан за лекарство от първи ред в терапията на дистрофични миотонични заболявания (D'Mello and Shum, 2016). Скелетно-мускулните каналопатии пренадлежат към групата на редки генетични заболявания, нарушаващи функцията на волтаж-зависимите йонни канали и класифицирани като не-

дистрофични и периодични парализи. Ин-витро и при животнски модели, мексилетинът понижава възбудимостта на мускулната фибра при не-дистрофична миотония.

Миотонията на хлорния канал може да бъде унаследена по рецесивен или доминантен модел (миотония на Becker спрямо тази на Thomsen), докато миотонията, резултат на мутации в натриевия канал е винаги автозомно-доминантна.

Мексилетинът е предпочитан пред други лекарства от същия IB-клас, каквито са lidocaine и tocainamide, заради по-добрия профил по отношение на страничните ефекти. Мексилетинът взаимодейства с редица изоформи на натриевите канали и има афенитет към Nav1.4 в скелетния мускул и Nav1.5 в сърдечния мускул, което обяснява антимиотоничните и антиаритмичните му свойства (Ndkagawa et al., 2019). Мутациите, специфично около областта на порите, могат да повлияят на свързването на мексилетина, и това да обясни липсата на ефект при пациенти с определени видове мутации на натриевите канали (Desaphy et al., 2001; Wang et al., 2004).

Редките форми на вродени миопатии и миастеничен синдром са резултат на мутации в гените на волтаж-зависимия йонен канал (Amold et al., 2015, Zaharieva et al., 2016). От патофизиологична гледна точка, миотонията е повишена възбудимост на мускулната мембрана. На ниво канал това се дължи на усилване на функцията по отношение на мутациите на натриеви канали или загуба на функция в случай на мутации на хлорни канали. Теоретично погледнато, фармакологичното лечение би следвало да има за цел да повиши хлорната проводимост и/или да намали отварянията на натриевия канал. На практика няма лекарствени средства, които успешно да отварят хлорните канали, така че главните фармакологични средства, използвани за лечение на миотония са блокери на натриевите канали. Волтаж-зависимите скелетно-мускулни натриеви канали се отварят бързо в отговор на деполаризация на нервномускулната плочица, достигайки определен праг. Притокът на натрий определя бързото нарастване на акционния потенциал. Следва бързо инактивиране на натриевите канали, и те не могат да се отворят отново, докато не настъпи реполаризация на мембраната и каналът не се върне в конформационната си форма по време на покой. В скелетния мускул реполаризацията настъпва чрез волтаж-свързаните калиеви канали, отварящи се в отговор на мембранната деполаризация. Клетките на скелетния мускул са много големи структури и изискват T-тубулна система (мембранна инвагинация), за да позволи акционния потенциал и свързаните с него възбуждение-контракция да се появят едновременно в цялата клетка. Докато T-тубулите са свързани с извънклетъчното пространство, те представляват дифузионна бариера и калият, излизащ от клетката по време на реполаризация, се натрупва и се превръща в деполаризиращ фактор. Това се уравновесява от хлорните канали. При намалена проводимост на хлорните йони, последващата деполаризация, генерирана от натрупването на калий, е достатъчна, за да предизвика изблици на спонтанно действащи потенциали, които се представят като миотония. Последващата деполаризация също усилва различен тип инактивиране на натриевите канали (бавно инактивиране), което може да е причина миотоничните нарушения да се прекратят за определен период от време след контракция, познат като феномен на загряване и да намалее сковаността на мускулите при пациенти след повтаряща се мускулна активация, най-често при тези с вродена миотония (myotonia congenita) (Jitpimolmard et al., 2020).

Клинични симптоми и начало на заболяването

Симптомите на миотония и периодична парализа започват в детството или пубертета и често са причина за ограничена активност и възможност за участие в училищни дейности (Matthews et al., 2017).

Клинично, миотонията се характеризира с отложена/забавена мускулна релаксация, изразяваща се в мускулна скованост, нарушена подвижност и рядко падания. Това е свързано със слабост, умора и понякога болка. Симптомите може да варират от умерени до тежки. Педиатричните фенотипове включват тежки неонатални епизоди на ларингоспазми,

които могат да бъдат животозастрашаващи. Мексилетинът значитимо подобрява съобщаваната от пациентите скованост и нервно-мускулното качество на живот. Той се препоръчва при пациенти с генетично потвърдена недистрофична миотония.

Експериментални данни за мексилетин

Проведени са предклинични изследвания върху плъхове с модел на миотония. Експерименталните проучвания целят изясняване на йонните механизми на действие на мексилетин. Докато плъшият модел на вродена миотония предлага значима предклинична платформа за тестване на лекарства с антимиотонично действие, то бъдещите клинични проучвания ще дадат основание за потвърждаване на тези резултати (Trivedi et al., 2013; Desaphy et al., 2014).

Електрофизиологични експерименти показват повишена възбудимост върху модел на остро дегенериращ мускул на дистрофичен плъши модел на мускулна дистрофия на Duchenne, вследствие на увредена проводимост на хлорния канал (De Luca et al. 1997).

Създадени са и производни на мексилетина, които освен че блокират волтаж-зависимите натриеви канали имат и антиоксидантна активност по отношение на скелетните мускули, намаляват стреса на небалансираното възбуждение-контракция при дегенеративните миопатии (Chahine and Desaphy, 2016; De Bellis et al., 2017). Целта е с въвеждане на пиролинов пръстен да се увеличи фармакологичната активност на новосъздадените мексилетинови производни (De Bellis et al., 2018). Изследванията върху структурната активност имат за основна цел и идентифицирането на съединения с по-добър токсикологичен профил, без това да се отразява на таргетния ефект (Tricarico et al., 2013).

Клинични данни за мексилетин

Клиничните проучвания трябва да докажат клиничната ефективност при хора, както и да установят безопасния дозов диапазон.

Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, кросовър, мултицентрово клинично проучване с 59 участника с недистрофична миотония показва, че мексилетин в доза 200 мг 3 пъти дневно значитимо редуцира съобщаваната от пациентите скованост и повишава качеството им на живот (Statland et al., 2012). Мексилетинът би могъл да подобри и преходната слабост при речесивна вродена миотония, но това все още не е доказано с клинични проучвания (Ginanneschi et al., 2017).

Нежелани лекарствени реакции и събития

Най-често съобщавани са гастро-интестиналните нежелани лекарствени реакции. Ретроспективно кохортно проучване върху страничните ефекти при дълготрайна употреба на мексилетин (4.8 години) за лечение на скелетно-мускулни каналопатии установява в 52% от пациентите диспепсия, която е била третирана успешно с инхибитори на протонната помпа (Suetterlin et al., 2015).

Наблюдавана е още преходна брадикардия, която не е наложила спиране на лечението. Няма значими промени в ЕКГ параметрите сред пациентите приемали стандартна доза мексилетин и тези с най-високата доза. Препоръчва се ЕКГ проследяване при всяка промяна в дозата, както и за тези пациенти, които не са правили ЕКГ през последните 2 години (Jitpimolmard et al., 2020).

Като нежелани лекарствени събития са съобщени главоболие, палпитации, гадене и синкоп, но те също не са довели до прекратяване на лечението (Romman et al., 2018).

В САЩ и Великобритания са съобщени по-сериозни нежелани реакции каквито са атрио-вентрикуларен блок и нарушения в централната нервна система, което е наложило временно ограничаване приложението на мексилетин (Roselli et al., 2016).

Възможни нови разширени клинични индикации за Мексилетин

Мексилетин е предложен като нов терапевтичен подход за лечение на Timothy syndrome (Gao et al., 2013).

Поради установената антиоксидантна активност на мексилетин (Wagner et al., 2011) и неговото действие като блокер на натриеви канали, той може да бъде прилаган за лечение на дегенеративни миопатии свързани с хронично възпаление и небалансиран оксидативен стрес, каквато е мускулната дистрофия на Duchenne, причинена от дефекти в субсарколемния протеин дистрофин, компонент на дистрофин-гликопротеинния комплекс (Burdi et al., 2009).

Установяването на цитопротективно действие на мексилетин и неговите производни ще открие възможности за създаване на нов клас съединения с двойно действие и по-широки терапевтични индикации.

Литература:

Arnold WD, Feldman DH, Ramirez S, He I, Kassir D, Quick A, Klassen T, Lara M, Nguyen J, Kissel J, Lossin C, Maselli R (2015). Defective fast inactivation recovery of Nav 1.4 in congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol*, 77: 840-850.

Burdi R, Rolland JF, Frayssé B, Litvinova K, Cozzoli A, Giannuzzi V, Liantonio A, Camerino GM, Sblendorio V, Capagrosso RF, Palmieri B, Andreetta F, Cofalonieri P, De Benedictis L, Montagnani M, De Luca A (2009). Multiple pathological events in exercised dystrophic mdx mice are targeted by pentoxifylline outcome of a large array of in vivo and ex vivo tests. *J Appl. Physiol.*, 106: 1311-1324.

Chahine M and Desaphy JF (2016). Editorial: recent advances in voltage gated sodium channels, their pharmacology and related diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 7: 20. doi: 10.3389/fphar.2016.00020

De Bellis M, Camerino DC, Desaphy JF (2017). Toward precision medicine in myotonic syndrome. *Oncotarget* 8: 14279-14280.

De Bellis M, Sanarica F, Carocci A, Lentini G, Pierno S, Rolland JF, Camerino DC, De Luca A (2018). Dual action of mexiletine and its pyrroline derivatives as skeletal muscle sodium channel blockers and anti-oxidants compounds: toward novel therapeutic potential. *Frontiers in Pharmacology*, 1-14, doi: 10.3389/fphar.2017.00907

D'Mello S, Shum L (2016). A review of the use of mexiletine in patients with myotonic dystrophy and non-dystrophic myotonia. *Eur J Hosp Pharm*, 23: 359-363.

Desaphy JF, De Luca A, Tortorella P, De Vito D, George AL, Conte CD (2001). Cating of myotonic Na channel mutants defines the response to mexiletine and a potent derivative. *Neurology*, 57: 1849-1857.

Desaphy JF, Carbonara R, Costanza T, Camerino DC (2014). Preclinical evaluation of marketed sodium channel blockers in a rat model of myotonia discloses promising antimyotonic drugs. *Experimental Neurology*, 255: 96-102.

De Luca A, Pierno S, Camerino DC (1997). Electrical properties of diaphragm and EDL muscles during the life of dystrophic mice. *Am J Physiol*, 272: 333-340.

Gao Y, Xue X, Hu D, Liu W, Yuan Y, Sun H, Li L, Timothy KW, Zhang L, Li C, Yan GX (2013). Inhibition of late sodium current by mexiletine : a novel pharmacotherapeutical approach in timothy syndrome. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*, 6: 614-622.

Gianneschi F, Mignarri A, Lucchiarri S, Ulzi G, Comi GP, Rossi A, Dotti MT (2017). Neuromuscular excitability changes produced by sustained voluntary contraction and response to mexiletine in myotonia congenita. *Neurophysiol Clin*, 47: 247-252.

Hoffman EP and Kaminski HJ (2012). Mexiletine for treatment of myotonia: a trial triumph for rare disease networks. *JAMA* 308: 1377-1378.

Jitpimolmard N, Matthews E, Fialho D (2020). Treatment updates for neuromuscular channelopathies. *Curr Treat Options Neurol*, 22: 34, DOI 10.1007/s11940-020-00644-2.

Matthews E, Silwal A, Sud R, Hanna MG, Manzur AY, Muntoni F, Munot P (2017). Skeletal muscle channelopathies: rare disorders with common pediatric symptoms. *J Pediatr*, 188: 181-185.e6.

Nakagawa H, Munakata T, Sunami A (2019). Mexiletine blocks of voltage-gated sodium channels: isoform- and state-dependent drug-pore interactions. *Mol Pharmacol. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 95: 236-244.

Romman A, Salma-Hanna J, Dwivedi S (2018). Mexiletine usage in a chronic pain clinic: indications, tolerability and side effects. *Pain Physician*, 21: E573-579.

Roselli M, Carocci A, Budriesi R, Micucci M, Toma M, Di Cesare M, Lovece A, Catalano A, Cavalluzzi M, Bruno C, De Palma A, Contino M, Perrone M, Colabufo N, Chiarini A, Franchini C, Ghelardini C, Habtemariam S, Lentini G (2016). Synthesis, antiarrhythmic activity and toxicological evaluation of mexiletine analogues. *Eur J Med Chem*, 121: 330-307.

Statland J, Bundy B, Wang Y, Rayan D R, Trivedi J, Sansone V, Salajegheh M, Venance S, Ciafaloni E, Meola G, Herbelin L, Giggs R, Barohn R, Hanna M (2012). Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in non-dystrophic myotonia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 308(13): 1357-1365.

Suetterlin KJ, Bugiardini E, Kaski JP, Morrow JM, Mathews E, Hanna MG, Fialho D (2015). Long-term safety and efficacy of mexiletine for patients with skeletal muscle channelopathies. *JAMA Neurol*, 72: 1531-1533.

Tricarico D, Mele A, Calzolaro S, Cannone GM, Dinardo MM, Latorre R, Camerino DC (2013). Emerging role of calcium-activated potassium channel in the regulation of cell viability following potassium loss challenge in HEK293 cells and pharmacological modulation. *Plos ONE* 8.e69551. doi: 10.1371/journal.pone.0069551

Trivedi JR, Bundy B, Statland J, Salajegheh M, Rayan DR, Venance SL, Wang Y, Fialho D, Mathews E, Cleland J, Garham N, Herbelin L, Cnnon S, Anato A, Griggs RC, Hanna MG, Barohn RJ (2013). Non-dystrophic myotonia: prospective study of objective and patient reported outcomes. *Brain* 136: 2189-2200.

Wagner S, Ruff HM, Weber SI, Bellmann S, Sowa T, Schulte T, Anderson ME, Grandi E, Bers DM, Backs J, Belardinelli L, Maier LS (2011). Reactive oxygen species-activated Ca/calmodulin kinase II δ is required for late I(Na) augmentation leading to cellular Na and Ca overload. *Circ. Res.*, 108: 555-565.

Wang GK, Russell C, Wang S-Y. Mexiletine block of wild-type and inactivation-deficient human skeletal muscle hNav 1.4 Na⁺ channels. *J Physiol Lond*, 554: 621-633.

Zaharieva IT, Thor MG, Oates EC, van Kamebeek C, Henderson G, Blom E, et al. (2016). Loss-of-function mutations in SCN4A cause severe foetal hypokinesia or “classical” congenital myopathy. *Brain*, 139: 674-691.

Д-р Даринка Димитрова, Главен асистент в Катедра по фармакология и клинична фармакология, Медицински факултет, Медицински Университет Пловдив
e-mail: darinka_slavtcheva@abv.bg

**ВИТАМИН D₃ ПОДОБРЯВА ПАМЕТОВИТЕ ФУНКЦИИ
ПРИ ПЛЪХОВЕ С ЛИПОПОЛИЗАХАРИД-ИНДУЦИРАНА
МОЗЪЧНА УВРЕДА**

**Нина Дончева, Анита Михайлова, Христина Златанова*,
Делян Делев*, Илия Костадинов***

**Катедра по Фармакология и лекарствена токсикология,
Фармацевтичен факултет, Медицински университет Пловдив**

***Катедра по Фармакология и клинична фармакология,
Медицински факултет, Медицински университет Пловдив**

**VITAMIN D₃ IMPROVES MEMORY IN RATS WITH
LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED BRAIN DAMAGE**

**Nina Doncheva, Anita Mihaylova, Hristina Zlatanova*,
Delian Delev*, Iliia Kostadinov***

**Department of Pharmacology and Drug Toxicology,
Faculty of Pharmacy, Medical University Plovdiv**

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

Abstract

Vitamin D is a steroid hormone that plays an important role in maintaining calcium-phosphorus homeostasis. In recent years, there is evidence that this vitamin is important for the normal functioning of the nervous system. Epidemiological studies have established a direct link between hypovitaminosis D and an increased risk of cognitive impairment, including dementia. The **aim** of the present study was to investigate experimentally the effect of cholecalciferol (vitamin D₃) on memory function in rats with lipopolysaccharide-induced model of neuroinflammation and neurodegeneration. **Materials and methods:** male Wistar rats were divided into 4 groups as follows: control treated with olive oil; lipopolysaccharide control (LPS); two experimental groups treated with LPS + cholecalciferol at doses of 500 and 1000 IU / kg bw per os. Animals were pre-treated with cholecalciferol for 2 weeks and throughout the entire duration of the experiment. LPS was administered at a dose of 250 µg / kg b.w. for 5 consecutive days before testing. We used a step-down passive avoidance test to assess memory functions. The latency response time was registered. **Results:** the animals from the LPS-treated control statistically significantly reduced the latency compared to the control group (p<0,05). A significant increase in latency time was registered in the cholecalciferol-treated groups in the long-term memory test. This was found only in relation to the control with LPS-induced damage (p <0.01). **Conclusion:** Cholecalciferol has a neuroprotective effect and improves long-term memory in experimental model of neuroinflammation and neurodegeneration.

Key words: vitamin D₃, lipopolysaccharide, neuroinflammation

Въведение

Витамин Д играе ролята на невростероид и хормон, повлияващ различни физиологични функции в организма. Извън ефекта му върху калциево-фосфорната хомеостаза и костната минерализация, той осъществява и различни плейотропни ефекти: подпомага невроналната диференциация; стимулира синтеза на растежни фактори в нервната система; оказва антиоксидантен ефект; протектира невроните срещу токсичните ефекти на вътреклетъчния калций, като регулира експресията на калциевите канали; усилва фагоцитозата и клирънс на амилоид в ЦНС. Резултатите от експерименти с животни и *in vitro* изследвания показват, че този витамин има важна роля в редица мозъчни функции. Рецепторите за неговото действие, както и ензимите, отговорни за синтеза на активната му форма се откриват и в мозъка. Самият той е в състояние да преминава кръвно-мозъчната бариера.

Клинични проучвания показват, че понижените нива на витамин Д са свързани с нарушени когнитивни функции и по-висок риск от невродегенеративни заболявания, като болест на Алцхаймер, Паркинсонова болест и мултиплена склероза (Balion C, 2012). Мета-анализ от 2013 г. установява, че ниските нива на витамин Д се асоциират с когнитивни затруднения и при здрави възрастни (Annweiler C, 2013). Съществуват и експериментални данни за подобряващият паметта ефект на витамин Д при различни модели на увреда (Smith MP, 2006; Wang JY, 2001).

Многократното интраперитонеално инжектиране на ниска доза липополизахарид (ЛПЗ) води до системно възпаление, последвано от невровъзпаление и невродегенерация. Това се дължи на факта, че ЛПЗ стимулира микроглията последвано от експресия на про-инфламаторни цитокини (TNF- α , MCP-1, IL-1 β) и транскрипционния фактор NF-Kb (Song X, 2016).

Целта е да проучим в експериментални условия ефекта на холекалциферол (витамин Д₃) върху паметовите функции при плъхове с липополизахарид-индуциран модел на невровъзпаление и невродегенерация.

Материал и методи: Експериментите са одобрени от Комисията по етика към животните на Българската агенция по безопасност на храните (БАБХ) с разрешително № 249/22.11.2019 година и Комисията по научна етика към Медицински Университет - Пловдив с протокол № 1/13.02.2020 г.

1. Експериментални групи

Използвани бяха 32 мъжки бели плъхове порода Вистар, разделени чрез случаен подбор в четири групи по 8 животни, както следва: I група (контрола) - третирани със зехтин 0.1 ml/kg перорално; II група – третирани с липополизахарид (ЛПЗ) в доза 250 μ g/kg т.м. интраперитонеално; III група – третирани с холекалциферол (ХКФ) в доза 500 UI/kg т.м. перорално; IV група - третирани с холекалциферол (ХКФ) в доза 1000 UI/kg т.м. перорално. Животните от двете експериментални групи бяха претретирани с холекалциферол в продължение на 2 седмици и през цялото времетраене на опита. Липополизахаридът беше прилаган в доза 250 μ g/kg т.м. в продължение на 5 последователни дни преди извършване на поведенческите тестове.

2. Методи за пасивно обучение (пасивно условно избягване с наказателно подкрепление - *step-down passive avoidance тестове*).

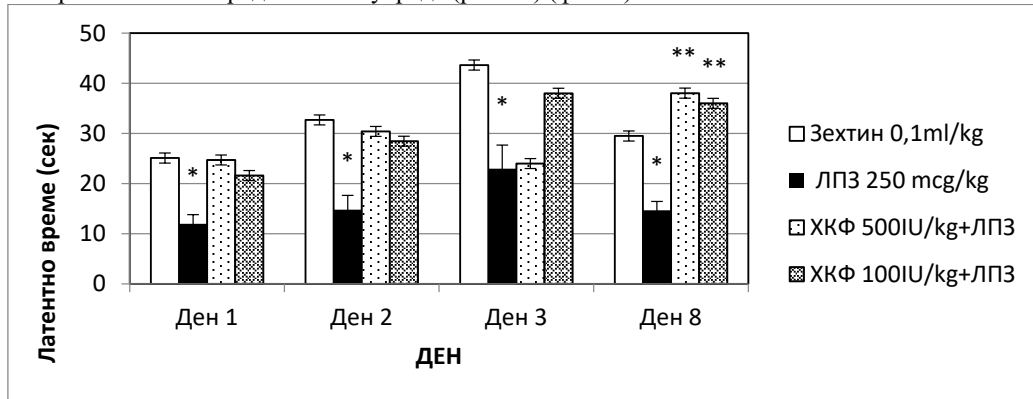
Използва се автоматичен електронен апарат за пасивно условно избягване с наказателно подкрепление (step-down, Ugo Basile, Italy). Животното се поставя върху пластмасова платформа, която след включване на апарата вибрира вертикално. При слизване на плъха от нея с 3-те или 4-те лапи животното получава електрически ток по решетъчния под на клетката. Отчита се времето за реакция (латенция) – слизване от платформата с 3 или 4 лапи. Като критерий за обученост на животното се приема удължаване на латентното време. Обучителната сесия се състои от 2 последователни дни, на 3-ия ден се провежда теста за

краткосрочна памет, а на 8-ия ден - за дълготрайно съхраняване на паметовите следи.

3. *Статистическата обработка* е извършена на програмата SPSS Statistics 19.00. Междугруповите различия са сравнени с помощта на One Way Anova тест. За всеки показател са определени средна аритметична стойност (mean) и стандартната грешка ($\pm$ SEM). В зависимост от хомогенността на разпределение използвахме LSD *post hoc* tests (при хомогенно разпределение) или Games-Howell *post hoc* test (при нехомогенно разпределение). За уroveň на значимост приехме $p \leq 0.05$.

Резултати

Контролните животни, третирани с ЛПЗ показаха сигнификантно намаляване на латентното време както през обучителната сесия, така и по време на тестовете за памет, спрямо чистата контрола ($p < 0.05$). Плъховете от двете експериментални групи статистически достоверно увеличиха проследявания показател само при теста за дългосрочна памет в сравнение с контролата с ЛПЗ-предизвикана увреда ($p < 0.01$) (фиг. 1).



Фиг. 1. Ефект на холекалциферол върху латентното време за реакция при step-down passive avoidance тест при плъхове с ЛПЗ предизвикано мозъчно увреждане.

* $p < 0.05$ при сравнение с контролата;

** $p < 0.01$ при сравнение с контролата с ЛПЗ.

Обсъждане

В настоящето проучване установихме, че двуседмичното претретиране с витамин Д₃ подобрява паметовия дефицит при плъхове с ЛПЗ-индуциран модел на мозъчна увреда.

Известно е, че невровъзпалението играе ключова роля в патогенезата на невродегенеративните разстройства, като болест на Алцхаймер и паркинсонизъм. Интраперитонеалното приложение на ЛПЗ индуцира системен възпалителен отговор, който засяга и нервната система. Този бактериален токсин повишава серумните нива на про-инфламаторни цитокини (напр. IL-1 β , IL-6 и TNF- α), които могат да преминат кръвно-мозъчната бариера и да достигнат до ЦНС. От друга страна, ЛПЗ инжектиран интраперитонеално, повишава генната експресия на тези цитокини в хипокампа и церебралния кортекс при експериментални животни (Batista CRA, 2019). Нашите резултати показаха, че системното петдневно приложение на ЛПЗ води до нарушение в краткосрочното и дългосрочно съхранение на паметовите следи при step-down теста за пасивно избягване. Свидетелство за това е скъсеното латентно време, което животните прекарват върху обезопасената вибрираща платформа.

Клинични и експериментални данни свидетелстват, че витамин Д има невропротективен ефект и е от значение за когнитивните функции (Annweiler C, 2016). В настоящето проучване установихме, че претретирането с холекалциферол има превантивен ефект по отношение на ЛПЗ-индуцираното увреждане на паметта. При групите третирани с двете дози витамин Д₃ се регистрира удължаване на латентното време при теста за дългосрочна памет. Тези резултати подкрепят хипотезата за благоприятния ефект на този

витамин върху паметовите функции при патологични процеси, протичащи с невровъзпаление и невродегенерация.

Поведенческите отговори при step-down теста за пасивно избягване са зависими от хипокампа. Въз основа на получените резултати можем да изкажем предположението, че тази мозъчна структура играе роля в наблюдавания ефект на холекалциферола. Вероятните механизми, по които този витамин D₃ подобрява хипокампадно-зависимото обучение и памет са свързани с неговия антиоксидантен и противовъзпалителен ефект. Установено е, че витамин D₃ понижава нивата на IL-6 и малондиалдехид, а повишава тези на супероксиддисмутаза, каталаза и тотални тиоли в хипокампа на плъхове с ЛПЗ-индуцирано възпаление (Mokhtari-Zaer A, 2020). Благоприятен ефект на витамин D върху маркерите за оксидативен стрес в хипокампа и серума е регистриран и при плъхове с амилоид-бета индуциран модел на болест на Алцхаймер (Mehri N, 2019). Други механизми, като стимулиране на хипокампадна неврогенеза вероятно също са от значение за наблюдавания подобряващ паметта ефект (Morello M, 2018).

Заклучение

Холекалциферол има невропротективен ефект и подобрява дългосрочната памет при ЛПЗ-индуциран експериментален модел на невровъзпаление и невродегенерация.

Благодарности: Проучването е финансирано от вътреуниверситетски проект ДПДП № 20/2019.

Библиография

Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, Llewellyn DJ, Raina P. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2012 Sep 25; 79(13):1397-405.

Annweiler C, M.Montero-Odasso,V.Hachinski, S. Seshadri, R. Bartha, and O. Beauchet, "Vitamin D concentration and lateral cerebral ventricle volume in older adults," *Molecular Nutrition and Food Research*, vol. 57, no. 2, pp. 267–276, 2013.

Smith MP, Fletcher-Turner A, Yurek DM, Cass WA. Calcitriol protection against dopamine loss induced by intracerebroventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Neurochem Res*. 2006 Apr; 31(4):533-9.

Wang JY, Wu JN, Chong TL, Hoffer BJ, Chen HH, Borlongan CV, et al. Vitamin D(3) attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res*. 2001; 904:67–75.

Song X, Zhou B, Zhang P, Lei D, Wang Y, Yao G, et al. Protective effect of Silibinin on learning and memory impairment in LPS- treated rats via ROS-BDNF-TrkB pathway. *Neurochem Res*.2016; 41(7):1662-72. doi: 10.1007/s11064-016-1881-5.

Batista CRA, Gomes GF, Candelario-Jalil E, Fiebich BL, de Oliveira ACP. Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation as a bridge to understand neurodegeneration. *Int J Mol Sci*. 2019 May 9;20(9):2293. doi: 10.3390/ijms20092293. PMID: 31075861; PMCID: PMC6539529.

Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Mar;1367(1):57-63. doi: 10.1111/nyas.13058. PMID: 27116242.

Mokhtari-Zaer A, Hosseini M, Salmani H, Arab Z, Zareian P. Vitamin D₃ attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in rats by inhibiting inflammation and oxidative stress. *Life Sci*. 2020 Jul 15;253:117703. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117703. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32334010.

Mehri N, Haddadi R, Ganji M, Shahidi S, Soleimani Asl S, Taheri Azandariani M, Ranjbar A. Effects of vitamin D in an animal model of Alzheimer's disease: behavioral assessment with biochemical investigation of Hippocampus and serum. *Metab Brain Dis*. 2020 Feb;35(2):263-274. doi: 10.1007/s11011-019-00529-7. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31853828.

Morello M, Landel V, Lacassagne E, Baranger K, Annweiler C, Féron F, Millet P. Vitamin D improves neurogenesis and cognition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2018 Aug;55(8):6463-6479. doi: 10.1007/s12035-017-0839-1. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29318446; PMCID: PMC6061182.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**ПРОУЧВАНЕ ОСОБЕНОСТИТЕ НА ПРИЛАГАНЕ НА
ФАРМАЦЕВТИЧНИ ГРИЖИ ПРИ ПАЦИЕНТИ
С ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

**Радяна Стайнава¹, Калина Андреевска²,
Даниела Грекова-Кафалова¹**

**¹Катедра „Фармацевтични науки“, Фармацевтичен факултет,
Медицински университет – Пловдив**

**²Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Свети
Климент Охридски“**

**THE IMPACT OF PHARMACEUTICAL CARE
ON PATIENTS WITH CANCER**

Radiana Staynova¹, Kalina Andreevska², Daniela Grekova-Kafalova¹

**¹Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy,
Medical University – Plovdiv, Bulgaria**

**² Faculty of Chemistry and Pharmacy,
Sofia University “Sv. Kliment Ohridski” – Sofia, Bulgaria**

Abstract

Therapeutic strategies for cancer patients are individualized and include a variety of antineoplastic medications with different pharmacological mechanisms and targets. Since anticancer therapy is associated with serious adverse drug reactions, effective supportive care is needed to prevent drug-induced toxicity. Pharmaceutical care for cancer patients includes a variety of services relating to the delivery and storage of medications, as well as contribution to the selection, prescribing, dosing, adherence, monitoring, evaluation of drug therapy and patient education. Pharmaceutical care could improve chemotherapy effectiveness and contribute to the creation of individual disease-specific guidelines and treatment approaches. Oncology pharmacists can contribute to the safe use of antineoplastic drugs to ensure maximum therapeutic effect. This article aimed to present the main aspects of the implementation of pharmaceutical care in cancer patients.

Key words: pharmaceutical care, oncology pharmacist, adherence

Въведение

Онкологичните заболявания са втората водеща причина за смъртност в световен мащаб, като 9,8 милиона от смъртните случаи през 2018 г. се дължат именно на тях (**Фиг. 1**). В световен мащаб близо 1 на 6 смъртни случаи е в резултат на раково заболяване. Според данните на Световната здравна организация (СЗО) съществуват повече от 100 различни вида рак, всеки със специфични нужди от лечение (WHO, 2018).

Между 30-50% от раковите заболявания понастоящем могат да бъдат предотвратени. Много онкологични заболявания имат голям шанс за лечение, ако бъдат навременно диагностицирани (WHO, 2018).

Типични черти на терапията с онкологични лекарства са тесният интервал на дозиране и комплексния режим на лечение. Често пациентите са с имунна недостатъчност или поради своето основно състояние или в следствие на лечението, или пък страдат от съпътстващи заболявания.

Фиг. 1. Най-чести причини за смъртност от онкологични заболявания



Източник: World Health Organization

Роля на онкологичния фармацевт в мултидисциплинарния екип

Онкологичните фармацевти имат задълбочени познания относно лекарствата за лечение на злокачествени заболявания. Като основен член на мултидисциплинарния екип, онкологичните фармацевти спомагат за оптимизиране ползите от лекарствената терапия и съдействат за намаляване на нежеланите ефекти (Garbutt, 2019).

Онкологичните фармацевти разшириха ролята си като експерти в областта на лекарствената терапия, която обхваща няколко основни ключови елемента на управление на лекарствата, а именно: подбор, доставка, съхранение, дозиране, мониторинг, оценка, обучение на пациента. Фармацевтите могат да имат и важна роля при овладяване на някои от характерните нежелани реакции като гадене и повръщане, да оказват подкрепа чрез съвети за хранене и контрол на инфекциите. Тази роля помага на пациента във фазата на възстановяване между циклите на лечение и спазването на схемите за химиотерапия, които са от съществено значение за оптималното лечение и изход (Ma, 2014).

Основната роля на онкологичния фармацевт в мултидисциплинарния екип включва:

- Пряко участие в избора и рационалното предписване на терапия за пациента.
- Контрол на приготвянето, съхранението, дозирането и разпространението на цитостатици.
- Проследяване на състоянието на пациента, съгласието (compliance) и придържането му (adherence) с предписаната терапия.

- Навременно откриване и съобщаване на появилите се нежелани лекарствени реакции.
- Обучение на пациента за боравене с цитостатици в амбулаторни условия.
- Мониторинг и оптимизиране на терапията – управление на болката, справяне с гаденето и повръщането, съвети за хранене, предотвратяване на нежелани лекарствени реакции
- Документиране и оценка.

Лечението на онкологичните заболявания постепенно преминава от интравенозно доставяне на лекарства към орална терапия, което позволява повече възможности за подобряване на начина на предписване, отпускане и наблюдение на терапевтичния процес (Garbutt 2019). Онкологичните фармацевти са в уникална позиция да подобрят грижата за пациентите във всяко едно от тези направления (Mackler et al. 2019).

Според Michael Bourisaw, изпълнителен директор на Hematology/Oncology Pharmacy Association, онкологичният фармацевт често е един от малкото членове на мултидисциплинарния екип, който е експерт по безопасността, ефикасността, фармакологията и финансовите компоненти на грижите за пациентите (Duff, 2019).

Онкологичните фармацевти предоставят актуална информация на своите колеги за антинеопластичните лекарства, потенциалните лекарствени взаимодействия и странични ефекти (Ma 2014). Фармацевтите са на първа линия в грижата за пациентите и са отговорни за предаването на информация на екипа, за реакцията на пациентите към определени лекарства, както и техните нужди (Garbutt, 2019).

Резултатите от скорошно дескриптивно проучване, проведено във Франция, показват че онкологичните фармацевти като част от мултидисциплинарна програма за консултации на пациенти, проведена преди началото на нова орална противоракова терапия, осигуряват подкрепа и подобряват лечението на пациентите (Streicher and Daulange, 2018). Консултациите с онкологичните фармацевти показват също, че 24% от пациентите се нуждаят от допълнителна помощ от болногледач, за да приемат лекарствата си. Освен това резултатите разкриват, че предписаното лекарство е имало взаимодействия при 36% от пациентите, четирима от които са се нуждаели от промяна на лечението. Като цяло информацията, предоставена от онкологичните фармацевти е подобрила способността на фармацевтите, работещи в аптеки за амбулаторно болни, да консултират пациентите с 83% (Streicher and Daulange, 2018).

Онкологичните фармацевти се срещат и наблюдават пациента по време на целия курс на лечение, за да оценят и намалят възможността от появата на потенциални нежелани лекарствени реакции. Това помага да се изгради връзка между фармацевтите и техните пациенти и може да се окаже ключово за идентифицирането на нежелани реакции, както и за осигуряване на придържане към лекарствената терапия. Според проучване от 2016 г., включването на онкологични фармацевти към мултидисциплинарен екип за лечение на рак на белия дроб е довело до значителни подобрения в придържането към лекарствената терапия. Онкологичните фармацевти са установили 154 случая, при които пациентите не се придържат към терапията си, като при 43,5% от тях пациентите са били изложени на висок риск. Това позволило да се предприемат своевременни мерки, които да намалят непланираните прием и посещения в клиниката (Walter et al. 2016).

Онкологичните фармацевти са ангажирани в грижите за пациента още от момента на поставяне на диагнозата до взимането на решения за лекарствена терапия и поддържаща грижа. Фармацевтите се срещат с пациента скоро след поставянето на диагнозата, за да научат повече за техните навици и настоящи лекарства. Въз основа на тази информация те определят риска от лекарствени взаимодействия и разработват специфичен за пациента план за лечение (Garbutt, 2019; NOPA, 2014).

Разработване на план за фармацевтични грижи при онкологично болни пациенти

Планът за фармацевтични грижи при пациенти с онкологични заболявания се разглежда като важно средство в рамките на грижите, свързани с терапевтичния процес. Тази дейност, влизаща в рамките на процедурата по консултиране, е насочена към въпросите и проблемите на болния и позволява прилагане, ориентирано към постигане на резултати. Ако е възможно, съдържанието на полагащите грижи се документира писмено и с това се дава възможност успехът да бъде проверяван, като се използват определени параметри за контрол. Разработеният и съгласуван план за грижите включва системен анализ на всички свързани с лекарствените продукти въпроси в обхвата на лечението и следва широко използваната формула SOAP, получила междудисциплинарно признание (Фиг. 2) (Ives et al. 2002; QUAPOS 6, 2018)

Фиг. 2. Основни компоненти на формулата SOAP



В процеса на грижа за пациента онкологичният фармацевт трябва да изготви оценка на взаимодействията между отделните лекарства и между лекарства и храна и да ги обсъди с лекаря и с пациента. Фармацевтът, като част от мултидисциплинарния екип, трябва да подготви информация за пациента относно ползите от промени в хранителния режим. Осигуряването на свързани с това писмени материали и инструкции, е от полза за пациента (QUAPOS 6, 2018)

Гаденето и повръщането са характерни нежелани странични ефекти на противотуморната терапия, възприемани от пациентите като плашещи и в неприятни. Тяхната тежест може да доведе до преждевременно прекъсване на противораковата терапия. Постигането на желания терапевтичен резултат изисква стриктно придържане към терапията и разбирането ѝ в дълбочина от страна на пациента. Назначаването на терапия, както и нейното спазване, зависи от много фактори. Затова е необходим мултидисциплинарен екип. Като част от този екип, фармацевтът има ключова роля. Той оказва подкрепа на пациента чрез консултации, предоставяне на разбираема информация и оптимизиране на лекарствения план за лечение (QUAPOS 6, 2018).

Заключение

Фармацевтичната грижа може да подобри обучението на пациента с онкологично заболяване, ефективността и безопасността на терапията и да допринесе за създаване на индивидуализиран подход за лечение.

Използвана литература

Duff BL. What it's like to be an oncology pharmacist. Drug Topics. <https://www.drugtopics.com/clinical-pharmacology/what-its-be-oncology-pharmacist>. Accessed October 17, 2020.

Garbutt T. The Dual Role of Oncology Pharmacists in Multidisciplinary Cancer Care Teams, 2019; <https://www.oncologynurseadvisor.com/home/departments/navigation/the-dual-role-of-oncology-pharmacists-in-multidisciplinary-cancer-care-teams/>. Accessed October 30, 2020.

Hematology/Oncology Pharmacy Association. The role of hematology/oncology pharmacists. HOPA website. hoparx.org/images/hopa/advocacy/Issue-Briefs/HOPA-About_Hem_Onc_Pharmacist_Issue_Brief.pdf. Published August. 2014;22. Accessed November 10, 2020.

Ives TJ, Canaday BR, Yarborough PC, Pharm MS. Documentation of pharmacist interventions. Pharmacotherapy Casebook: A Patient-Focused Approach. 2002;33-8.

Ma CS. Role of pharmacists in optimizing the use of anticancer drugs in the clinical setting. Integrated Pharmacy Research and Practice. 2014;3:11-24.

Mackler E, Segal EM, Muluneh B, Jeffers K, Carmichael J. 2018 Hematology/Oncology Pharmacist Association Best Practices for the Management of Oral Oncolytic Therapy: Pharmacy Practice Standard. Journal of oncology practice. 2019;15(4):e346-55.

QUAPOS 6 - Стандарт за Качество на Услугите в областта на Онкологичната Фармация, ESOP, 2018. https://esop.li/wp-content/uploads/2019/12/Quapos6_bulgaria_HP.pdf. Accessed November 10, 2020.

Streicher C, Daulange A. Implementation of pharmacist consultations as part of a multidisciplinary consultation program for patients with oral anticancer agent: A descriptive study. European journal of oncology pharmacy. 2018;1(2):e0003.

Walter C, Mellor JD, Rice C, Kirsas S, Ball D, Duffy M, Herschtal A, Mileschkin L. Impact of a specialist clinical cancer pharmacist at a multidisciplinary lung cancer clinic. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2016;12(3):e367-74.

World Health Organisation. Fact sheets/Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Accessed November 10, 2020.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

АНГАЖИРАНЕ НА ФАРМАЦЕВТИТЕ В САЩ ЗА ПОДОБРЯВАНЕ НА ГРИЖИТЕ ЗА ЛИЦА С ПСИХИЧНИ НУЖДИ И ЗАБОЛЯВАНИЯ ПО ВРЕМЕ НА ПАНДЕМИЯТА ОТ КОВИД-19

Хр. Бургазлиев¹, Д. Грекова²

¹ Медицински колеж, Университет "Проф. Ас. Златаров"- Бургас

² Катедра „Фармацевтични науки“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив

ENGAGING PHARMACISTS IN USA TO ENHANCE THE CARE OF INDIVIDUALS WITH MENTAL HEALTH NEEDS AND ILLNESSES DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Hr. Burgazliev ¹, D. Grekova²

¹ - Medical College, University "Prof. As. Zlatarov" Burgas

²Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Medical University – Plovdiv, Bulgaria

Abstract

The importance of pharmacist roles in mental health is not new, and the literature is rich with examples of pharmacist roles in mental health. The motivation and the goal to write this special article is to highlight examples of pharmacists providing mental health care and bring forward new exciting ideas and emerging concepts and applications to consider across the intersections of mental health and social science. We have evaluated 21 articles, which represent contributions from around the globe covering a diverse array of topics across 3 key themes. It has been estimated that 1 in every 5 individuals, both in the United States and worldwide, lives with a mental health condition and its disabling consequences.^{1,2} There are several more millions who do not seek treatment and who would benefit from being diagnosed and properly treated. Among those diagnosed, many children, adolescents, and young adults do not receive mental health services when needed.¹ Suicide is a leading cause of death in the United States and among the top 3 for cause of death of those aged 10-24 years in the United States and across the globe.^{1, 2} The economic consequences of mental illness have been estimated to cost the United States \$193 billion¹ and \$1 trillion worldwide.² All of these numbers are staggering and of great concern. USA and world continue to struggle with issues of getting more individuals the support they need and to drastically reduce these numbers.

Key words: mental health, mental illness, role of the pharmacists

Въведение. Значението на фармацевтите за подобряване на психичното здраве на пациентите не е ново и литературата е богата с примери за ролята на фармацевтичните интервенции за подобряване на психичното здраве.^{3,4} Оценихме 21 статии, които представляват приноси от цял свят, обхващащи разнообразен набор от проблеми и нерешени въпроси в 3 ключови теми. Първата ключова тема е свързана с анализи на различни перспективи на фармацевтичните роли в психичното здраве.¹⁻¹⁰ Статиите в тази

първа тема описват възприятията, които различните заинтересовани страни имат за различните роли, които могат да правят фармацевтите от общността и специалистите в психиатричната фармация. имат в осигуряването на достъп до различни услуги за психично здраве, включително скрининг на депресия в аптеките в общността.⁵⁻⁸ Едно проучване в тази първа тематична област изследва перспективите на пациентите за ролята на фармацевтите в общността като доставчици на първа помощ за психично здраве (MHFA).⁸ MHFA е една от малкото програми за обучение в подкрепа на развитието на умения за това как да се помогне на хората с психични нужди да получат необходимата подкрепа за управление и разрешаване на кризи в психичното здраве.⁹ Фармацевтите и аптекните техници търсят такова обучение в цялата страна, за да бъдат повече напълно подготвени да помогнат на своите пациенти. Като се има предвид настоящата пандемия, вероятно такива умения са още по-необходими поради по-голямата вероятност от стрес в психичното здраве поради социалното отдалечаване и неговото отрицателно въздействие върху ежедневието. Изследователите съобщават, че хората се чувстват удобно да обсъждат своите нужди за психично здраве с фармацевти от общността.⁸ Финален ръкопис, свързан с тази първа тема, описва отношението на студентите фармацевти към помагачите им лица с нарушения на употребата на вещества (SUD) в резултат на избор курс по SUD.¹⁰

Втората ключова тема включва нововъзникващите роли на фармацевтите, базирани в аптеките, които са интегрирани и си сътрудничат с други професионалисти в заведенията за първична медицинска помощ, вариращи от разширена фармацевтична роля на фармацевтите за подобряване на достъпа до ръководени от фармацевти клиники до включване на специалисти по психиатрична аптека в предоставянето на грижи за психичното здраве.¹¹⁻¹⁵ Две статии показват как фармацевтите подобряват клиничните резултати за лица с психични заболявания.^{14, 15}

Последната ключова тема се фокусира върху факторите, свързани с процесите на управление на лекарствата и резултатите за лица с психични заболявания.¹⁶⁻²¹ Статиите в тази тема демонстрират как интервенциите, ръководени от фармацевт, могат да подобрят безопасността и употребата на психотропни лекарства^{16,17} и да подкрепят намеренията на фармацевтите да се ангажират в мониторинга на антидепресантите като най-добрият предсказващ фактор за системно поведение на мониторинг на антидепресанти.¹⁸ Както се предлага от тези изследователи, намерението може да бъде повлияно от фармацевтите, които се чувстват способни да извършват услугите. Такива чувства на фармацевта относно способностите отчасти се доказват от друго проучване в тази тематична област, което открива стигма, пропуски в познанията за психичното здраве и заблуди сред нигерийските фармацевти.¹⁹ Такива резултати, открити в Нигерия, развиваща се страна, са подобни на стигмата, пропуски в знанията и заблуди, открити в развитите нации. Друг ръкопис изследва електронните медицински досиета на тези с чести психиатрични реадмисии.²⁰ Тази последна работа подкрепя продължаващото значение на интервенциите за подобряване на придържането към психотропни медикаменти поради голямата степен на психотропна полифармация. От последното проучване по тази трета тематична област читателите научават, че на лица с психични заболявания (въпреки че са на сложни схеми и имат 1 или повече проблеми, свързани с лекарствата) не се дава изчерпателен преглед на лекарствата.²¹ Когато се разглеждат заедно, статиите в тази тема подчертават, че хората с психични заболявания имат нужди от лечение на медикаментозна терапия, но не им се предоставя възможност за достъп до фармацевтична подкрепа при разрешаването на тези нужди. Тази разнообразна колекция от ръкописи отразява голямата необходимост на фармацевтите да бъдат включени в запълването на критични пропуски в услугите за психично здраве, често оставени от прекалено натоварените лекари и здравни системи. Ако са адекватно обучени и оборудвани с частни и достъпни места, фармацевтите могат да осигурят ефективен и чувствителен към времето достъп до много ценни услуги, които ще увеличат (1) откриването на психични проблеми, (2) осигуряване на критично здравно и медикаментозно обучение, (3) качество на управлението на лекарствата и (4) честота на преживяванията на

пациенти и болногледачи, включващи положителни клинични, хуманистични и икономически резултати. Въпреки че аптечната общност трябва да изгради повече инфраструктура, за да могат тези възможности да се случват последователно и в още по-голямо разнообразие от условия, отколкото е представено в тези статии, съществува съответният императив да се създаде по-голямо търсене на ангажираност на фармацевта сред хората с психични нужди и техните болногледачи и клинични екипи. За да стимулира подобна ангажираност, аптечната общност трябва широко да популяризира своите интереси и опит пред обществеността и медицинските общности. Това изисква изграждане на взаимоотношения и постоянство. Освен това фармацевтите трябва да посочат изрично в своите съобщения, че са готови и на разположение да помогнат при откриването на нуждаещите се от психично-здравна подкрепа и да работят съвместно с други специалисти за оптимизиране на лечението и грижите. Никога в историята на нашия свят не е имало време, когато необходимостта от по-голямо участие на аптеките в грижите за психичното здраве е била толкова голяма.

Американската фармацевтична асоциация (APhA) продължава да отделя значително внимание на нуждите на психичното здраве на самите фармацевти. Фармацевтите често съобщават за изгаряне и стрес поради тяхната работна среда. Това ще продължи да бъде основният фокус за APhA, тъй като те се стремят да намерят нови начини да разберат и намалят такъв стрес и неговите последици.

Заклучение. По време на писането на тази статия нашият свят е изправен пред много значителна несигурност и страх, докато се борим с пандемията на коронавирусната болест и нейното въздействие върху физическото, психическото и икономическото здраве на нашите общности по света. Фармацевтите са в челните редици на пандемията с много предизвикателства за осигуряване на оптимална подкрепа за управление на лекарствата в контекста на социално дистанциране и намаляване на риска от разпространение на вируса. Ролите на фармацевтите временно се разшириха в много щати, за да позволят на фармацевтите да помогнат при тестване за ковид 19, съставяне на дезинфектант за ръце и много други допълнителни дейности, включително разширяване контрола на лекарства чрез дистанционно здравеопазване. Фармацевтите прилагат дългодействащи инжекционни антипсихотици, съгласно споразумения с лекарите психиатри за съвместна практика, за да помогнат на екипите за психично здраве да осигурят инжекциите, така че медицинските сестри да могат да изпълняват други функции. Това е само един от многото примери за това как фармацевтите, базирани в аптеките в общността, могат да служат като предпазна мрежа, когато други здравни специалисти трябва да се насочат към различни задачи. Има много други подобни истории в различни здравни заведения и популации

Използвана литература:

1. National Institute of Mental Health. Any mental illness (AMI) among adults. Available at: <http://www.nimh.nih.gov/health/statistics/prevalence/any-mental-illness-ami-among-adults.shtml>.
2. World Health Organization. Mental health. Available at: https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_2.
3. Finley PR, Crismon ML, Rush AJ. Evaluating the impact of pharmacists in mental health: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2003; 23(12): 1634-1644.
4. Rickles NM, Svarstad BL, Statz-Paynter JL, Taylor LV, Kobak KA. Pharmacist telemonitoring of antidepressant use: effects on pharmacist-patient collaboration. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2005;45(3):344-353.
5. McMillan SS, Stapleton H, Stewart V, Wheeler AJ, Kelly F. A qualitative study exploring opportunities for pharmacists to connect with young mental health consumers. *J Am Pharm Assoc*. 2020; 60(5S):23-33.

6. Lambert TL, Tidmore LM, Holbrook M, Shropshire D, Nesser N, Keast S. Practical opportunities for pharmacists to optimize psychotropic medication use among foster youth. *J Am Pharm Assoc.* 2020; 60(5S): 7-10.
7. Mospan CM, Gillette C, Wilson JA. Patient and prescriber perceptions of depression screening within community pharmacy setting. *J Am Pharm Assoc.* 2020; 60(5S):15-22.
8. Dollar KJ, Ruisinger JF, Graham EE, Prohaska ES, Melton BL. Public awareness of Mental Health First Aid and perception of community pharmacists as Mental Health First Aid providers. *J Am Pharm Assoc.* 2020; 60(5S):93-97.
9. Rickles NM, Wertheimer AL, Huang Y. Training community pharmacy staff how to help manage urgent mental health crises. *Pharmacy (Basel).* 2019; 7(3):133.
10. Jarvi A, Hughes P, Shepherd JG, Hedgepeth Kennedy ML, Wilson CG. Impact of elective on students' perceptions of treating patients with a substance use disorder. *J Am Pharm Assoc.* 2020; 60(4):43-46.
11. Eaves S, Gonzalvo J, Hamm JA, Williams G, Ott C. The evolving role of the pharmacist for individuals with serious mental illness. *J Am Pharm Assoc.* 2020; 60(5S):11-14.
12. Casey T, Johnson C, Love D. Adult attention deficit and hyperactivity disorder clinic: An interprofessional collaboration. *J Am Pharm Assoc.* 2020; 60 (5S): 113-117.
13. Moore TD, Groppi JA, Ourth H, Morreale A, Torrise V. Increasing access to care using clinical pharmacy specialist providers in outpatient mental health: successful practice integration within the Department of Veterans Affairs. *J Am Pharm Assoc.* 2020; 60(5S):107-112.
14. Silvia R, Plum M, Dufresne R. Efficiencies and outcomes of depression treatment by a psychiatric pharmacist in a primary care clinic compared with treatment within a behavioral health clinic. *J Am Pharm Assoc.* 2020; 60(5S):S98-106.
15. Davis B, Qian J, Ngorsuraches S, Jeminiwa R, Garza KB. The clinical impact of pharmacist services on mental health collaborative teams: a systematic review. *J Am Pharm Assoc.* 2020; 60(5S):44-53.
16. Hibner TA, Wakefield AN, Eaves SM, Gonzalvo JD, Macik MR, Williams GD. Metabolic monitoring of second-generation antipsychotics: Evaluation of a pharmacist- and nurse-driven protocol. *J Am Pharm Assoc.* 2020; 60(5S):88-92.
17. Bingham J, Silva-Almodovar A, Lee H, et al. The role of the pharmacist in mental health: an investigation of the impact of pharmacist-led interventions on psychotropic medication adherence in patients with diabetes. *J Am Pharm Assoc.* 2020; 60(4):58-63.
18. Lauzier S, Guillaumie L, Humphries B, Gregoire JP, Moisan J, Villeneuve D. □ Psychosocial factors associated with pharmacists' antidepressant drug treatment monitoring. *J Am Pharm Assoc.* 2020;60(4):548-558.
19. Aluh DO, Anyachebelu OC, Ajaraonye CI. Comparison of pharmacists' mental health literacy: developed versus developing countries. *J Am Pharm Assoc.* 2020; 60(5S):64-72.
20. Liu I, Aldridge A, Harris SC. Medication-related characteristics of a high utilizer psychiatric population. *J Am Pharm Assoc.* 2020; 60(5S):73-77.
21. Murugappan MN, Seifert RD, Farley JF. Examining Medicare Part D medication therapy management program in the context of mental health. *J Am Pharm Assoc.* 2020; 60(4):571-579.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**СТРУКТУРНИ ПРОМЕНИ ЗА ОСИГУРЯВАНЕ ДЕЙНОСТТА
НА МБАЛ „УНИ ХОСПИТАЛ“ ООД ПО ВРЕМЕ
НА ПАНДЕМИЯТА COVID-19**

Красимира Чачова-Ранчева¹, Десислава Бакова²

¹МБАЛ „Уни Хоспитал“, ООД

**²Катедра Управление на здравните грижи, ФОЗ,
Медицински Университет-Пловдив**

**STRUCTURAL CHANGES FOR ENSURING THE ACTIVITY OF MHAT
"UNI HOSPITAL" LTD DURING THE PANDEMIC COVID-19**

Krassimira Chachova-Rancheva¹, Desislava Bakova²

¹MHAT "Uni Hospital" Ltd.

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

Abstract: The spread of the coronavirus has put the medical establishments for hospital care in our country to a serious test. The current crisis is an emergency situation in which the main task is to protect human health as much as possible. All efforts in recent months have focused on providing adequate working conditions and support for first-line medical professionals who treat patients.

The article describes the main structural changes to ensure the activities during the pandemic COVID-19, which were undertaken by the management of MHAT "Uni Hospital" Ltd.

The seriousness and scale of this crisis call for unprecedented action, speed and solidarity to ensure the health of the hospital staff and the safety and security of patients. The urgent measures taken by the management for a quick and adequate change in the structure of the medical institution include separation of the flows in accordance with the requirements of the Ministry of Health and the national operational headquarters, delineation of patient triage area and Covid area at the Internal Medicine Department. In order to protect the health of the staff in the medical institution, urgent actions for reorganization of the wards were required.

Thanks to the structural changes and reorganizations in MHAT "Uni Hospital" Ltd. were provided all the necessary conditions for guaranteed access to quality medical care for those most in need.

Key words: COVID-19, hospital structure, medical service

Въведение

Разпространението на коронавируса постави на сериозно изпитание лечебните заведения за болнична помощ в нашата страна. Настоящата криза представлява извънредна ситуация, в

която основната задача е в максимална степен да се опази здравето на хората. Всички усилия през последните месеци са насочени към осигуряване адекватни условия на труд и подкрепа на медицинските специалисти на първа линия, които лекуват пациенти. В условия на криза необходимостта от подобряване на ефективността и ефикасността на съществуващата здравна система нараства особено когато се намираме и в период на пандемична обстановка. За справяне с неблагоприятната ситуация, в която ни постави пандемията COVID-19, е необходимо разработването на целенасочени политики и стратегии (Stoyanova et al., 2020). Сериозността и мащабът на тази криза изискват извършването на безпрецедентни по размер, бързина и солидарност действия. Всичко това наложи необходимостта ръководството на МБАЛ „Уни Хоспитал“ да предприеме спешни мерки за бърза и адекватна промяна в структурата на лечебното заведение.

В статията са описани основните структурни промени за осигуряване на дейностите по време на пандемията COVID-19, които са предприети от ръководството на МБАЛ „Уни Хоспитал“ ООД.

МБАЛ „Уни Хоспитал“ ООД е лечебно заведение с правно-административна регистрация по Търговския закон като самостоятелно юридическо лице - дружество с ограничена отговорност.

Основната цел на лечебното заведение е оказване на достъпна, своевременна, ефективна и ефикасна медицинска помощ, при спазване изискванията за качество и безопасност и принципите на добрата медицинска практика. Мисията на лечебното заведение е да удовлетвори потребностите на обществото от профилактични, диагностични, лечебни, рехабилитационни медицински дейности и дългосрочни грижи, чрез които да гарантира повишаване качеството на живот и ресоциализация на пациентите и техните близки, чрез осигуряване на:

- достъп до медицинските дейности;
- избор на най-подходящото по вид и обем лечение за всеки конкретен пациент;
- своевременност на прилаганите диагностични и лечебни дейности;
- безопасност на прилаганото лечение;
- ефективност и ефикасност, включително степен на постигане на съотношение полза / риск;
- продуктивност, т.е. максимална полза при минимум вложени ресурси;
- удовлетвореност.

Всички звена на лечебното заведение гарантират осигуряването на непрекъснато 24- часово изпълнение на медицинска помощ, при спешни състояния и на всички диагностични и терапевтични дейности, осъществявани в диагностичните и стационарни структури.

За осъществяване на дейността си ръководството на болницата разработва политики и правила, чрез които се гарантира изпълнението на формулираните цели, качество и безопасността на пациентите. Програмите и политиките обхващат както осъществяването на медицинските дейности, така и редът и организацията на цялостната дейност на болницата.

Поради възникналото извънредно положение в страната свързано с пандемията COVID -19 се наложиха спешни структурни промени с оглед осигуряване в максимална степен на безопасността на служители, посетители и пациенти.

1. Осигуряване на безопасно посещение/безопасен прием в лечебното заведение

- ✓ монтиране на указателни табла за входа и изхода на болницата;
- ✓ закупуване на безконтактни термометри за измерване телесната температура на всеки посетител (пациенти, медицински персонал) на територията на болницата;

- ✓ поставяне на предпазни екрани на сектор информация и всички регистратури в отделните корпуси;
- ✓ осигуряване на стойки със сензорен диспенсър за дезинфекция на ръце;
- ✓ поставяне на разграничителни ленти и места за дистанция;
- ✓ създадена организация за максимален достъп до 8 човека (по 2-ма на гише) в централно фоайе.

Предвид високият риск, който съществува за пациентите с онкологични заболявания се наложи допълнително монтиране на информационни табели, обозначаващи вход/изход на Онкологичния център. На мониторите в Централно фоайе непрекъснато се изписват предупредителни указания за необходимостта от спазване на дистанция, дезинфекция и носене на маски.

2. Създаване на допълнителни структурни звена

- 2.1. На паркинга пред Спешно отделение е разположен фургон за осъществяване на външен триаж за самонасочили се пациенти в леко състояние и съмнения за COVID-19. Специално екипиран медицински специалист извършва вземане на биологичен материал за PCR диагностика.
- 2.2. Територията на Спешно отделение е разделена на „чиста“ и „мръсна“ зона. Организацията на дейността на медицинските специалисти е подчинена на всички правила за (външен и вътрешен) триаж. С подвижни прегради е очертан пътят на пациента към отделението за лечение на пациентите със съмнения за COVID-19.
- 2.3. Създадена е буферна зона в Спешно отделение с 10 легла за първоначална обработка и изчакване на PCR или бърз антигенен тест за COVID-19.
- 2.4. Вътрешно отделение е обособено като *Първа COVID-зона*. Монтирани са допълнителни преградни врати, за да се обособят *зона за съмнителни пациенти с COVID-19* и *зона за доказани пациенти с COVID-19*.
- 2.5. Отделение по анестезиология и реанимация (ОАИЛ) е разположено в самостоятелен сектор със собствена климатизация и вентилация в непосредствена връзка с асансьора, определен за транспорт на пациенти с COVID-19. Има разкрити 15 реанимационни легла оборудвани с апарати за вентилация и монитори за пациенти с COVID-19. Отделението разполага с два входа – един за пациенти и втори вход/изход за персонал и чисти материали. Обособена е зона за пациенти с друга патология без COVID-19 на отделен етаж.
- 2.6. На територията на отделението по кардиология и съдова хирургия се обособи *Втора COVID-зона* с 32 броя легла, която покрива последните изисквания на Заповед №РД-01-514 / 17.11.2020г.
- 2.7. Бяха направени допълнителни размествания на някои отделения (отделение по детски болести, отделение по ортопедия и травматология, отделение по ендокринология и болести на обмяната и отделението по гастроентерология) с оглед разширяване на COVID-зоните.
- 2.8. Във всички хирургични отделения, АГО и отделение по педиатрия се обособи по една стая-изолатор за настаняване на пациенти със съмнения за COVID-19.
- 2.9. В отделение по медицинска онкология са определени 8 легла за случаи на онкологично болни пациенти с COVID-19.
- 2.10. Във всички COVID-структури са осигурени помещения за обличане и събличане на лични предпазни средства на персонала и стая за почивка.

Заклучение

Болничната система е основният потребител на ресурсите на здравеопазването. Нейните функции възстановяват здравето, предотвратяват инвалидността, в много случаи са животоспасяващи; поради своята мисия и социална позиция болницата е опората на медицинската помощ (Yaneva, Petrova-Gotova, 2020).

Анализирайки факторите за успех на активно развиващите се болници в допълнение към високо ефективните икономически стратегии и квалифициран персонал, просперитета им в значителна степен зависи и от съвременните организационни структури (Райкова, 2010).

Благодарение на извършените структурни промени и реорганизации в МБАЛ „Уни Хоспитал“ ООД бяха осигурени всички необходими условия за гарантиран достъп до качествена медицинска помощ на пациентите, като се гарантира както тяхната безопасност и сигурност, така и на обслужващия медицински персонал.

Това е една от причините МБАЛ „Уни Хоспитал“ да бъде първата сертифицирана болница в България за управление на риска свързан с COVID-19.

Литература

Райкова Е. Организационна култура на здравната организация. Управление и образование 2010; (4): 276-83.

Stoyanova R, Kilova K, Etova-Ivanova S. Bulgaria in the conditions of COVID-19. Management and education, 2020; Vol. 16 (1): 56-62.

Yaneva R, Petrova-Gotova Ts. comparative analysis of the activities of hospitals in Bulgaria. Management and education, 2020; Vol. 16 (1): 46-55.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

НАДЕЖДНОСТ И ПРАКТИЧЕСКИ ЕФЕКТ ПРИ МНОГОКРАТНО АДМИНИСТРИРАНЕ НА НЕВРОПСИХОЛОГИЧНИ ТЕСТОВЕ

Антония Янева

**Медицински университет - Пловдив, Факултет по обществено здраве,
катедра по Медицинска информатика,
биостатистика и електронно обучение**

RELIABILITY AND PRACTICE EFFECT IN MULTIPLE ADMINISTRATION OF NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS

Antonia Yaneva

**Medical University of Plovdiv, Faculty of Public Health,
Department of Medical Informatics, Biostatistics and eLearning**

Abstract. Neuropsychological tests and batteries are traditional approaches in cognitive screening. They are commonly used in practice before and after a cognitive intervention to evaluate the effect of its implementation. Neuropsychologists often face the challenge to assess changes in cognitive abilities, particularly in the diagnostic of older adults. Also, stability or improvements in cognition may be due to drug treatment or cognitive rehabilitation and the identification of actual changes in cognitive functions as real and significant is not an easy task. The reliability of neuropsychological tests, the practice effect of their repeated administrations, and the extent to which the observed change is statistically or clinically significant at the group and individual level, these are the difficulties associated with the cognitive change determination.

Keywords: cognitive functions, neuropsychological test, reliability, practice effect

Въведение: Специалистите в областта на невропсихологията често са изправени пред необходимостта да направят оценка на когнитивните промени при пациентите. Този факт създава допълнителни трудности, особено в случаи, когато това е свързано с вземане на диагностични решения. При някои пациенти стабилността или подобренията в когницията могат да се дължат на медикаментозно лечение или когнитивна рехабилитация и действителното определяне на „реалната“ и „значима“ промяна в когнитивните умения не е лесна задача (Kevin Duff, 2014). Използването на невропсихологични тестове и батерии е традиционен подход за провеждане на когнитивен скрининг. Те често се прилага в практиката преди започване и след приключване на дадена когнитивна интервенция с цел оценка на ефекта от провеждането ѝ (Woods et al., 2006). С трудности при определянето на когнитивната промяна се свързват надеждността на невропсихологичните тестове (Lexell & Downham, 2005), практическият ефект при многократното им администриране (Falleti, Maruff, Collie, & Darby, 2006) и в каква степен наблюдаваната промяна е сигнификантна и клинично значима на групово и индивидуално ниво (Cella et al., 2002; Jacobson & Truax, 1991).

В настоящата статия са представени някои аспекти, свързани с приложението на невропсихологичните тестове за оценка на промените в когнитивните функции и подходите при измерването на промяната в резултатите при многократното им администриране.

Надеждност (Reliability)

Надеждността се отнася до възпроизводимостта на измерванията, които се считат за надеждни, ако са устойчиви във времето, показват адекватни нива на изменчивост и са достатъчно чувствителни, за да открият минимална клинично значима разлика (Vaz, Falkmer, Passmore, Parsons, & Andreou, 2013). Надеждността на повторното тестване (test-retest reliability) осигурява на изследователите увереност, че инструментариумът измерва резултата по един и същи начин при всяко използване. По-добрата възпроизводимост предполага по-добра точност на единичните измервания, което е изискване за по-добро проследяване на промените в измерванията при провеждане на научните изследвания (Hopkins, 2000). Надеждността на един инструментариум за провеждане на невропсихологична оценка е добър индикатор за степента, до която той може да се повлияе от несистематична грешка. Тя оценява каква част от наблюдавания резултат може да представлява случайно колебание или промяна в специфичните фактори. Въпреки стриктното придържане към стандартизираното администриране на тестовите за оценка на когнитивните функции и осигуряването на еднакви условия за тестване, има голяма вероятност да се получат грешки, които да повлияят върху интерпретирането на резултатите. Една от причините за това е, че нито един инструментариум не се счита за напълно надежден (Heilbronner, 2007; Kollins, Epstein, & Keith Connors, 2004). Някои автори смятат, че използването на алтернативна форма при повторното тестване на една и съща група би могло да доведе до получаването на близки до реалните резултати. Не всички тестове разполагат с алтернативни форми, които да бъдат със същото съдържание, формат, брой въпроси или елементи с идентични психометрични свойства (Maruish & Moses, 1997). От друга страна, периодът между двата теста трябва да е достатъчно дълъг, тъй като се счита, че корелациите между двете оценки ще намаляват с увеличаване на времеви интервал между тях, което води до потенциално безкраен брой коефициенти на надеждност (Matheson, 2019; Darby et al., 2014).

Практически ефект (Practice effect)

Практическият ефект е един от най-широко изследваните феномени на многократното невропсихологично тестване, който се определя като подобрене в невропсихологичното представяне на изследваното лице, дължащи се на ефекта от повторното оценяване с един и същи инструментариум. Проучванията в тази област показват, че при някои тестове се проявява минимален, а при други значителен практически ефект (K. Duff, 2012). Тъй като практическият ефект често не се взема под внимание при парадигмите, използващи тест-ретест, промените в резултата, които се приписват на ефекта от лечението или интервенцията, могат да се интерпретират погрешно. Интервенции, които не водят до съществен ефект (промяна) в определена област, могат да се разглеждат като такива, които не оказват страничен ефект върху дадена функция, когато малки промени в представянето може да се дължат на практически ефект. Както и обратно - положителните промени в резултата неправилно да се отчитат като ефект от лечението или интервенцията, когато в действителност причината за това отразява очаквания практически ефект (Chelune, Naugle, Lüders, Sedlak, & Awad, 1993). При определяне на реалната промяна в когнитивното представяне се използват два подхода.

- *Първият подход* е базиран на оценка на средните промени в изследваните групи. Неговата цел е да отчете наличието на реална промяна между двете оценки чрез статистически методи за описание на средните оценки (от двете измервания) и размера на ефекта. (Cha & Kim, 2015; Cohen, 1977).
- *Вторият подход* идентифицира отделни индивиди, при които се отчитат промени в когнитивното им представяне. Оценката на индивидуалните промени в когнитивните функции се изследва чрез различни показатели, обединени под общо наименование *индекси на реална промяна* (Reliable change Index). Някои от тези индекси се базират на стандартизиране на разликата между двете измервания, а

други използват стандартната грешка на измерването (standard error of measurement) (Ralph L. Rosnow & Rosenthal, 2009).

Cella и кол. (2002) изследват връзката между индивидуалните и груповите данни за оценка на клиничната значимост на резултатите. В допълнение изследователите се опитват да установят, до каква степен средните стойности в групите могат да се използват за оценка на клиничната значимост на индивидуално ниво и обратно. Според авторите двата подхода имат своите предимства и недостатъци, като подчертават, че груповата оценка дава по-голяма достоверност за коректното класифициране на всеки индивид в една от трите категории (с подобрение, без промяна и с влошаване на състоянието), но не без наличие на съответната грешка (Cella et al., 2002). Връзката между индивидуалните и групови промени, и по-специално предизвикателството да се премине от едните към другите, става ясна, когато се вземат предвид типичните случаи, в които се използват индивидуалните и груповите данни.

Заклучение

Традиционните невропсихологични тестове се използват често в клиничната практика като средство за оценка на ефективността на лечението, при проследяване на развитието на заболяванията, както и при анализ на когнитивните функции след проведени когнитивни интервенции (Harvey, 2012). Тези тестове се провеждат многократно и промените в индивидуалното представяне се използват за анализ и оценка на ефекта от съответното лечение и състоянието на пациентите. Интерпретирането на колебанията в резултатите от даден невропсихологичен тест не е еднозначно и е необходимо да се определи, дали те се дължат на реално подобрение или наблюдаваният ефект зависи от специфичните характеристики на теста (напр. надеждността или сложността на теста), от демографските характеристики на изследваното лице или други фактори, които потенциално оказват влияние върху оценките (напр. промени в мотивацията на изследваните лица, промени в отношенията с оценителя, моментни колебания във вниманието или настроението, временна умора и промени в средата - стайна температура, осветление, вентилация, шум и т.н.) (Robert J. McCaffrey, Duff, & Westervelt, 2001). Друга сериозна причина за нежелано случайно колебание в резултатите при повторното оценяване е т.нар. практически ефект (practice effects) или подобрение в невропсихологичното представяне на изследваното лице, което се дължи на ефекта от повторното оценяване с един и същи инструментариум. Контролирането и намаляването на влиянието на практическия ефект е от важно значение за оценка на промените в представянето на участниците в изследването (R J McCaffrey & Westervelt, 1995).

Литература:

- Cella, D., Bullinger, M., Scott, C., Barofsky, I., Aaronson, N., Berzon, R., ... Wyrwich, K. (2002). Group vs individual approaches to understanding the clinical significance of differences or changes in quality of life. *Mayo Clinic Proceedings*, 77(4), 384–392.
<https://doi.org/10.4065/77.4.384>
- Cha, Y.-J., & Kim, H. (2015). Effect of computer-based cognitive rehabilitation (CBCR) for people with stroke: A systematic review and meta-analysis. *NeuroRehabilitation*, 32(2), 359–368. <https://doi.org/10.3233/NRE-130856>
- Chelune, G. J., Naugle, R. I., Lüders, H., Sedlak, J., & Awad, I. A. (1993). Individual Change After Epilepsy Surgery: Practice Effects and Base-Rate Information. *Neuropsychology*, 7(1), 41–52. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.7.1.41>
- Cohen, J. (1977). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Academic Press.
- Collie, A., Maruff, P., Makdissi, M., McStephen, M., Darby, D. G., & McCrory, P. (2004). Statistical procedures for determining the extent of cognitive change following concussion. *British Journal of Sports Medicine*, 38(3), 273–278.
<https://doi.org/10.1136/bjsm.2003.000293>
- Darby, D. G., Fredrickson, J., Pietrzak, R. H., Maruff, P., Woodward, M., & Brodtmann, A. (2014). Reliability and usability of an internet-based computerized cognitive testing battery in

- community-dwelling older people. *Computers in Human Behavior*, 30, 199–205.
<https://doi.org/10.1016/j.chb.2013.08.009>
- Duff, K. (2012). Current topics in science and practice evidence-based indicators of neuropsychological change in the individual patient: Relevant concepts and methods. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 27(3). <https://doi.org/10.1093/arclin/acr120>
- Duff, Kevin. (2014). One-week practice effects in older adults: Tools for assessing cognitive change. *Clinical Neuropsychologist*, 28(5), 714–725.
<https://doi.org/10.1080/13854046.2014.920923>
- Falletti, M., Maruff, P., Collie, A., & Darby, D. (2006). Practice effects associated with the repeated assessment of cognitive function using the CogState battery at 10-minute, one week and one month test-retest intervals. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(7), 1095–1112. <https://doi.org/10.1080/13803390500205718>
- Harvey, P. D. (2012). Clinical applications of neuropsychological assessment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14(1), 91–99.
- Heilbronner, R. L. (2007, March). American Academy of Clinical Neuropsychology (AACN) practice guidelines for neuropsychological assessment and consultation. *Clinical Neuropsychologist*. <https://doi.org/10.1080/13825580601025932>
- Hopkins, W. G. (2000). Measures of Reliability in Sports Medicine and Science. *Sports Medicine*, 30(1), 1–15. <https://doi.org/10.2165/00007256-200030010-00001>
- Jacobson, N. S., & Truax, P. (1991). Clinical significance: A statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59(1), 12–19. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.59.1.12>
- Kollins, S. H., Epstein, J. N., & Keith Conners, C. (2004). *Conners' Rating Scales-Revised. The Use of Psychological Testing for Treatment Planning and Outcomes Assessment*.
<https://doi.org/10.1037/t04967-000>
- Lexell, J. E., & Downham, D. Y. (2005). How to assess the reliability of measurements in rehabilitation. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 84(9), 719–723.
<https://doi.org/10.1097/01.phm.0000176452.17771.20>
- Maruish, M. E. (Mark E., & Moses, J. A. (1997). *Clinical neuropsychology : theoretical foundations for practitioners*. Lawrence Erlbaum Associates.
- Matheson, G. J. (2019). We need to talk about reliability: Making better use of test-retest studies for study design and interpretation. *PeerJ*, 2019(5). <https://doi.org/10.7717/peerj.6918>
- McCaffrey, R J, & Westervelt, H. J. (1995). *Issues associated with repeated neuropsychological assessments. Neuropsychology review* (Vol. 5). Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653109>
- McCaffrey, Robert J., Duff, K., & Westervelt, H. J. (2001). Practitioners Guide to Evaluating Change With Intellectual Instruments. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(3), 407–408. <https://doi.org/10.1076/jcen.23.3.407.1187>
- McHorney, C. A., & Tarlov, A. R. (1995). Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? *Quality of Life Research*, 4(4), 293–307.
<https://doi.org/10.1007/BF01593882>
- Rosnow, R.L., Rosenthal, R., & Rubin, D. B. (2000). Contrasts and correlations in effect-size estimation. *Psychological Science*, 11(6).
- Rosnow, Ralph L., & Rosenthal, R. (2009). Effect sizes: Why, when, and how to use them. *Zeitschrift Für Psychologie / Journal of Psychology*, 217(1), 6–14.
<https://doi.org/10.1027/0044-3409.217.1.6>
- Vaz, S., Falkmer, T., Passmore, A. E., Parsons, R., & Andreou, P. (2013). The Case for Using the Repeatability Coefficient When Calculating Test-Retest Reliability. *PLoS ONE*, 8(9), e73990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073990>
- Woods, S. P., Childers, M., Ellis, R. J., Guaman, S., Grant, I., Heaton, R. K., ... Lazzaretto, D. (2006). A battery approach for measuring neuropsychological change. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 83–89. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2005.07.008>

**ОПИТНА ПОСТАНОВКА ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ СИЛАТА
НА ВРЪЗКАТА МЕЖДУ ВІОНРР И СИЛИКОНИТЕ
ЗА ЛИЦЕВО-ЧЕЛЮСТНО ПРОТЕЗИРАНЕ**

**Рима Атаир¹, Илиан Христов², Стоян Янков¹,
Елена Василева¹, Живко Георгиев¹**

- 1. Асистент, катедра Протетична дентална медицина, Факултет поддентална медицина, Медицински университет Пловдив**
- 2. Доцент, катедра Протетична дентална медицина, Факултет поддентална медицина, Медицински университет Пловдив**

**TEST MECHANISM FOR EVALUATION OF THE BOND
STRENGTH BETWEEN BIOHPP AND THE MAXILLOFACIAL
SILICONE ELASTOMERS**

**Rima Atair¹, Iliyan Hristov², Stoyan Yankov¹,
Elena Vasileva¹, Zhivko Georgiev¹**

- 1. Assistant professor, Department of Prosthodontics,
Dental faculty, Medical University Plovdiv**
- 2. Associated Professor, Faculty of Dental Medicine,
Medical University Plovdiv**

Abstract

Due to several disadvantages of the classical dental materials used in maxillofacial rehabilitation (PMMA, commercially pure metals and alloys) the need of a new type of complex denture is growing bigger. Among the contemporary dental materials BioHPP is standing out with its properties and possesses the possibility to serve as an alternative material.

The aim of this study is creating a bond and testing the bond strength between BioHPP and the maxillofacial silicone elastomers, which are used to replace the lost soft tissues of the face.

A matrix form is made for fabrication of the test samples, used for evaluation of the bond strength. There are 4 groups of test samples with 20 members each: control group, group 1 - mechanical retention only, group 2 -chemical bond primer, group 3 - combined mechanical retention and bond primer.

The results of the study show that, the maximal bond strength is achieved when used the combined mechanical retention and bond primer. The presence of cohesive failure of the bond in group 3 gives a reason to conclude that the combined mechanical retention and bond primer is reliable and can be used for the making of a new type of denture.

Key words: BioHPP, substructure, epithelial silicones, tensil bond strength.

Увод. Силиконите за ЛЧП възстановяват липсващите външни тъкани и облика на лицето.(1) Благодарение на тези протези пациентите биват по-лесно реинтегрирани в обществото. За съжаление обаче се налага честа подмяна на протезите (понякога дори и на 3 месеца) най-вече поради нарушаване на връзката между силиконите и базиса.(2)

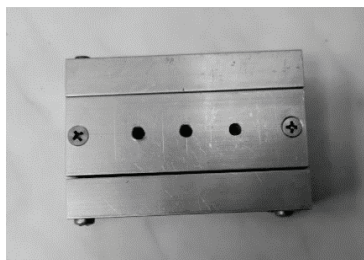
Друга причина за подмяна са далеч неидеалните качества на материалите, използвани за базис/скелет.(3) Като например имбибирането на течности, малката здравина на базиса (при протези от акрилова пластмаса) или тежестта на металния скелет. Всички тези неудобства водят до влошаване качеството на живот на пациентите. За да се намалят или избегнат тези недостатъци се търсят алтернативи на класически материали използвани за базис/скелет.(4)

Като представител на полиетър-етър кетоните BioHPP със своите изключително добри качества - лекота, бял цвят (което би позволило по-тънък покривен слой силикон), здравина, модул на еластичност, би бил добра алтернатива.

Тъй като връзката между покривния материал и базиса/скелата на протезата се оказва предизвикателство, в тази статия ще бъде тествана и оценена силата на връзката между BioHPP и силиконите за ЛЧП.(5)

Цел. Да се създаде, тества и оцени силата на връзката между BioHPP и силиконите за ЛЧП при използването на различни комбинации от химични и механични средства за ретенция след 360 часа изкуствено застаряване.

Материали и методи. Бяха изработени 80 опитни тела от BioHPP, Bredent GmbH & Co. KG и силикон за ЛЧП Multisil-Epithetik, Bredent GmbH & Co. KG във формата на пясъчен часовник с размери: 8мм диаметър и 30мм дължина, свързани помежду си чрез различни механични и химични средства. За целта беше създадена метална матрица със съответните размери. (Снимка 1) Матриците бяха напълнени с восък, за да се получи желаната форма на опитното тяло. Така получените восъчни форми бяха пресовани от BioHPP и след това отново върнати в матрицата за добавяне на силикона.(Снимка 2)



Снимка 1. Матрица за изработване на опитни тела



Снимка 2. Опитни тела от BioHPP

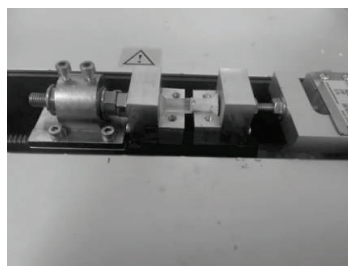
Опитните тела бяха разделени в 4 групи, по 20 във всяка група: Контролна група (0), група 1 - само с механични П-образни ретенции, изработени от профилен восък (R), група 2 - обработена с химичен адхезив - Mollosil[®], DETAX GmbH & Co. KG (M) и група 3 - комбинирана - с Mollosil и П-образни ретенции (RM). Телата бяха подложени на изкуствено застаряване, чрез термоциклиране в апарата LTC 100, LAM Technologies, Italy, за 360 часа. (Снимка 3)

Накрая беше извършено изследване за тестване силата на опън с помощта на апарата LMT 100, LAM technologies, зададена на следните параметри - опън със скорост 20мм/с.

Специално за целта бяха допълнително изработени челюсти за задържане на опитните тела в апарата за тестване.(Снимка 4).



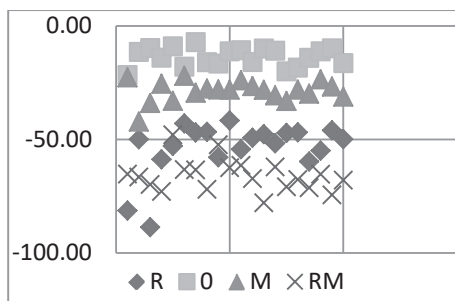
Снимка 3. Апарат LTC 100



Снимка 4. Апарат LMT 100

Резултати и обсъждане. Систематизирането, обработката и анализа на първичните данни под формата на количествени и качествени променливи бе реализирано със статистически пакет на софтуера за социални науки IBM SPSS Statistics v.25. Използван е Т-тест за сравняване на две средни стойности -използвано е ниво на значимост $p > 0,05$. Всяка една група е сравнена с нулевата. Всички те показват уroveň на значимост $P < 0.05$ и имат статистически значима разлика. Тоест и трите вида ретенционни средства подобряват задържането на двата материала.

След това групите бяха сравнени помежду си, за да се установи кой вид ретенция е най-надежден. Ясно се вижда, че комбинирана връзка дава най-добри резултати.(Графика 1) При изследване силата на връзката на силиконите за ЛЧП и друг вид материал (композиционен материал, подсилен с фибровлакна, ортодонтска акрилова пластмаса, титан), използван за базис/скелет, силата на връзката се влияе най-вече от химичният адхезив и механичната ретенция. (6, 7) Важно е и да се подчертае, че при нашето изследване с комбинирания тип връзка, в 66% от случаите се наблюдава кохезивно разкъсване на връзката между двата материала. За сравнение при наличие само на механична ретенция се наблюдава кохезивно разкъсване на връзката при 25% от телата, а при изцяло химичната връзка се наблюдава комбинирано ркъсване в 30% от случаите.(Снимка 5)



Графика 1. Резултати от тестване силата на връзката на опън



Снимка 5. Кохезивно разрушаване на връзката

Заклучение. Замяната на класическия базис/скелет с BioHPP и свързването му със силикон за ЛЧП посредством комбинирана връзка е възможно.

Библиография.

Haddad, Marcela Filié, et al. "Bond strength between acrylic resin and maxillofacial silicone." *Journal of Applied Oral Science* 20.6 (2012): 649-654.

- Dakshinamoorthy, Aparna, Ahila Singaravel Chidambaranathan, and Muthukumar Balasubramaniam. "Evaluation of shear bond strength between maxillofacial silicone and fiber-reinforced composite resin after various surface treatments." *The Journal of prosthetic dentistry* 119.6 (2018): 1029-e1.
- Akin, Hakan, et al. "Tensile bond strength of silicone-based soft denture liner to two chemically different denture base resins after various surface treatments." *Lasers in medical science* 28.1 (2013): 119-123.
- Kantola, Rosita, Lippo Lassila, and Pekka Vallittu. "Adhesion of maxillofacial silicone elastomer to a fiber-reinforced composite resin framework." *International Journal of Prosthodontics* 24.6 (2011).
- Akin, Hakan, et al. "Tensile bond strength of silicone-based soft denture liner to two chemically different denture base resins after various surface treatments." *Lasers in medical science* 28.1 (2013): 119-123.
- Kosor, Begüm Yerci, Celal Artunç, and Heval Şahan. "Adhesive retention of experimental fiber-reinforced composite, orthodontic acrylic resin, and aliphatic urethane acrylate to silicone elastomer for maxillofacial prostheses." *The Journal of Prosthetic Dentistry* 114.1 (2015): 142-148.
- Artopoulou, Ioli Ioanna, et al. "Peel strength and interfacial characterization of maxillofacial silicone elastomers bonded to titanium." *Dental materials* 32.7 (2016): e137-e147.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria- Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**УРАНОПЛАСТИКА-
АНАЛИЗ НА ДВЕ ОПЕРАТИВНИ ТЕХНИКИ ЗА КОРЕКЦИЯ
НА НЕБЦЕТО ПРИ ПАЦИЕНТИ С ВРОДЕНИ ЦЕПНАТИНИ НА
УСТНАТА И НЕБЦЕТО ЕДНОСТРАННО**

**Костадин Гигов¹, Симеон Личев², Петра Кавраджиева²,
Юрий Анастасов¹**

**1. Катедра по пропедевтика на хирургичните болести – Отделение по
пластична, възстановителна и естетична хирургия за деца,**

УМБАЛ „Св. Георги”

**2. Медицински университет „Пловдив”- 6-и и 4-и
курс студенти по медицина, България**

**URANOPLASTY-
ANALYSIS OF TWO OPERATIVE TECHNIQUES FOR CORRECTION
OF THE PALATE IN PATIENTS WITH CONGENITAL UNILATERAL
CLEFT PALATE AND LIP.**

**Kostadin Gigov¹, Simeon Lichev², Petra Kavradzhieva²,
Yourii Anastasov¹**

**1. Department of plastic, reconstructive and aesthetic surgery for kids,
UMBAL “St. George”**

2. Medical university of Plovdiv – 6th and 4th year medical students.

Abstract:

Congenital clefts of the palate and the lip are considered the most common congenital anomalies of the craniofacial region with a frequency of 1:750 newborns. The cleft lip usually has a great psychological and aesthetic impact, whereas the cleft palate has a greater functional impact. Many different techniques and modifications of uranoplasty are described in literature, and the choice is based on several criteria: clinical form of the congenital cleft palate, the size and width of the defect, preference and technical skills of the surgeon. Our goal is to make a comparative evaluation between two uranoplasty techniques: Veau- Wardill- Killner and modified uranoplasty – without lateral releasing incisions – in terms of fistula numbers, speech analysis, recovery period and dental-maxillary development according to 5-year index and GOSLON- Yardstick score in patients with unilateral cleft lip and palate.

Key words: uranoplasty modification, congenital cleft palate and lip, Veau-Wardill-Killner technique

Резюме:

Вродените цепнатини на устната и небцето са най-често срещаните вродени аномалии, засягащи краниофациалната област с честота 1:750 новородени. Цепнатината на устната обикновено има по-голямо естетично и психосоциално въздействие, но при цепнатината на небцето се наблюдава по-голямо функционално въздействие. В литературата са описани много различни техники и модификации на уранопластика, като изборът се основава на няколко критерия: клиничната форма на ВЦН, големината на дефекта, предпочитание и технически умения на хирурга. Нашата цел е да направим сравнителна оценка между две техники на уранопластика - Veau-Wardill-Kilner и модифицирана уранопластика (без странични освобождаващи разрези) - по отношение на броя на фистулите, оценка на говорните умения, периода на възстановяване, и зъбно-челюстното развитие с 5-годишен индекс и GOSLON Yardstick при пациенти с едностранна цепнатина на устната и небцето (ВЦУН).

Увод:

Вродените цепнатини на небцето представляват незавършена палатогенеза - невъзможността да се осъществи сливането на небните дъги.

Честотата на ВЦУН в отделните популации варира, като средно тя е 1:750 живородени. Съществуват и полови различия по отношение честотата на ВЦУН.

Идентифицирано е, че цепките на устната с или без цепка на небцето преобладават сред мъжкия пол, като отношението мъжки/женски пол е: 1.81 (CI 95%; 1.75-1.86) , докато при изолирана цепка на небцето съотношението е 0.93 (CI 95% 0.89-0.96) – тоест цепнатините само на небцето са по-често срещани при женския пол.

При уранопластиката се цели разделяне на устната от носната кухина чрез оформяне орален и назален слой, възстановяване хода на мускулните влакна, постигане на максимално добър говор, а зъбно-челюстното развитие да бъде минимално засегнато. През 1996 г е създадено отделението по пластична, възстановителна и естетична хирургия за деца, където се оперират 98% от случаите с вродени лицеви аномалии. В началото предимно се използва техниката на Wardill-Killner, но от 2013г все повече се прилага модифицираната от нас уранопластика без латерални освобождаващи разрези, което е по-малко травматично за пациентите със запазване на основната цел възстановяване на мускулите, оралния слой и транзверзална секция на назалния слой. Важен фактор при извършването на уранопластиката е и възрастта на пациентите. На пациенти с цепнатина на устната и небцето първо се извършва хейлопластика на 2-3 месечна възраст, а уранопластиката се извършва на 9-12 месец.

Цел:

Целта на настоящата публикация е да се сравнят резултатите получени при прилагането на две оперативни техники за корекция на небцето при пациенти с вродена цепнатина на устната и небцето на възраст между 4 и 15 години: Veau-Wardill-Killner и модифицирана уранопластика без латерални освобождаващи разрези. Оценява се броят на ороназлните фистули; анализира се говорът, оценява се продължителността на възстановителния период и зъбно-челюстното развитие.

Материал и методи

В проучването са включени 60 пациенти, проследени в периода между 4-15 годишна възраст. Пациентите са разделени на две групи: в първата група влизат 40 пациенти, които са оперирани по техниката на Veau-Wardill-Killner, а при втората група, състояща се от 20 пациенти, е използвана модифицирана уранопластика без латерални освобождаващи разрези. И в двете групи широчината на дефекта е не повече от 10 мм. Изключващи критерии в проучването са увредено общо състояние и недобри хематологични показатели.

Модифицираната техника на Veau-Wardill-Killner която използваме в нашето отделение представлява V-Y „push back” с транзверзална секция на назалния слой. Тази V-Y-образна инцизия осигурява по-голяма дължина на небцето.

Модифицирана уранопластика – без странични освобождаващи разрези.

Интравеларният разрез позволява добър достъп до m.levator veli palatini, който е неправилно заловен за задния ръб на твърдото небце. Оформят се назален и орален слой при разделянето на мускулните влакна с двустранна хамулотомия. Първо се възстановява назалния слой, на който се прави транзверзална секция, за да се удължи небцето. Следва репозиция на мускула по срединната линия и зашиване на оралния слой.

Резултати:

В първата група са регистрирани 12 случая с ороназални фистули, които представляват 30% от общия брой пациенти, оперирани по техниката на Wardill-Killner, докато при модифицираната уранопластика случаите на ороназални фистули са 4, което представлява 20% от общия брой пациенти, оперирани по този метод.

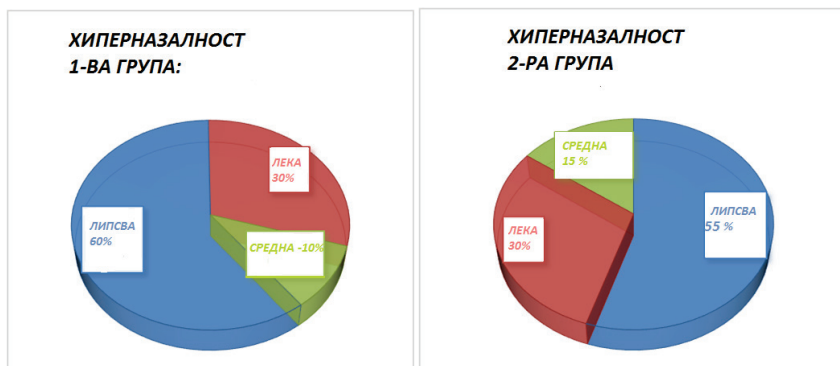
	пол	възраст	Ороназални фистули	5-годишен индекс - резултат
1-ва група - Veau- Wardill-Killner	35% женски пол (n=14) 65% мъжки пол (n=26)	4-15 годишна възраст	30% с фистула (n=12) 70 % без фистула (n=26)	0% (n=0) - Отличен - 1 30% (n=6) - Добър - 2 45% (n=9) - Среден - 3 25% (n=5) - Лош - 4 0% (n=0) - Много лош - 5
2-ра група - Без латерални Освобождаващи разрези	20% женски пол (n=4) 80% мъжки пол (n=16)	4-15 годишна възраст	20% с фистула (n=4) 80 % без фистула (n=16)	5% (n=1) - Отличен - 1 45% (n=9) - Добър - 2 25% (n=5) - Среден - 3 25% (n=5) - Лош - 4 0% (n=0) - Много лош - 5

Резултатът от зъбно-челюстното отношение по 5-годишен индекс от първата група е 2.85, а на втората група е 2.65.

Анализът на говора се прави от трима независими специалисти логопеди, които изготвят протокол за всеки пациент. Оценява се хиперназалност, назален турбуленс, артикулационни нарушения, разбираемост на речта.

Лека хиперназалност се наблюдава в 10 до 15% от случаите. Общата разбираемост на речта е добра в 79% от случаите.

Следоперативното възстановяване е много добро, липсва дехисценция или други следоперативни усложнения.



Изводи:

Няма статистически значима разлика между двете оперативни техники по отношение на броя на следоперативните фистули, говорното развитие и зъбно-челюстното развитие. Важното при техниката на Wardill-Killner е, че при голям процент от случаите се предотвратява велофарингеалната инсуфициенция, намаляват случаите, при които има хиперназалност. От друга страна, основен недостатък при тази техника е по-голямата травматичност и голямата ранева повърхност която остава за вторична епителизация което е признак за цикатризация и нарушение на лицевия растеж. Следователно и възстановителният период при втората група е по-добър.

Данните за това коя техника е по-подходяща остават противоречиви.

1. Kriens O. An anatomical approach to veloplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1969;43:29
2. Kernahan DA, Stark RB. A new classification for cleft lip and cleft palate. *Plast Reconstr Surg.* 1958;22:435-441.
3. Amaratunga NA. Occurrence of oronasal fistulas in operated cleft palate patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 1988, 46:834-838
4. Cohen SR, Kalinowski J, LaRossa D, Randall P. Cleft Palate fistulas: a multivariate statistical analysis of prevalence, etiology and surgical management. *Plast Reconstr Surg.* 1991, 87:1041-1047
5. Furlow LT. The double opposing z-plasty for palate closure. Part 1 In: Jackson IT, Sommerland BC. eds. *Recent advances in plastic surgery Number Four.* London: Churchill Livingstone; 1992:29-39
6. Randall P, LaRossa D, Cohen SR, Cohen MA. The double opposing z-plasty for palate closure. Part 2 In: Jackson IT, Sommerland BC. eds. *Recent advances in plastic surgery Number Four.* London: Churchill Livingstone. 1992:41-44
7. Eric A Mann, James D. Sidman. Results of cleft palate repair with the double-reverse Z-plasty performed by residents. *Arch Otolaryngol of Head and Neck Surg.* 1994, 111(1): 76-80
8. E. Gunther, J. R. Wissner, M.A. Cohen, A.S. Brown. Palatoplasty: Furlow's double reversing Z-plasty versus intravelar veloplasty. *Cleft Palate Craniofac J.* 1998, 35(6): 546-549
9. D. A. Hudson, A. O. Grobbelaar, D. B. Fernandes, R. Lentin. Treatment of velopharyngeal incompetence by the Furlow Z-plasty. *Ann Plast Surg.* 1995, 34(1): 23-26

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

ИНТРАВЕЛАРНА УРАНОПЛАСТИКА -МОДИФИКАЦИЯ: НАШИЯ ОПИТ И РЕЗУЛТАТИ

**Костадин Гигов¹, Симеон Личев², Петра Кавраджиева²,
Юрий Анастасов¹**

- 1. Катедра по пропедевтика на хирургичните болести –
Отделение по пластична, възстановителна и естетична
хирургия за деца, УМБАЛ „Св. Георги”**
- 2. Медицински университет „Пловдив”- 6-и и 4-и курс
студенти по медицина, България**

INTRAVELAR URANOPLASTY – OUR EXPERIENCE AND RESULTS

**Kostadin Gigov¹, Simeon Lichev², Petra Kavradszhieva²,
Yourii Anastasov¹**

- 1. Department of plastic, reconstructive and aesthetic surgery for kids,
UMBAL “St. George”**
- 2. Medical university of Plovdiv – 6th and 4th year medical students**

Abstract:

The main goal in restoring the palate is to achieve the best possible speech. Muscle function must be restored optimally so that the palate can move to ensure this goal. The fact that there are many techniques for correcting congenital cleft palate shows that no one has been able to achieve this goal. The method of intravelar uranoplasty as a functional technique is worldwide acknowledged. We present our experience in the correction of congenital cleft palate using intravelar uranoplasty. The technique we use is described in detail, and we are paying attention to speech outcome, the number of oronasal fistulas, dental-maxillary growth and recovery period. The advantages and disadvantages of the method are discussed, as well.

Keywords: intravelar uranoplasty, congenital cleft palate

Резюме

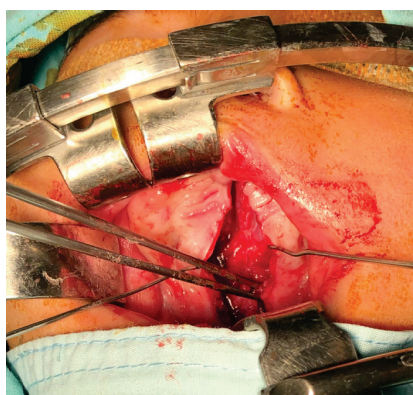
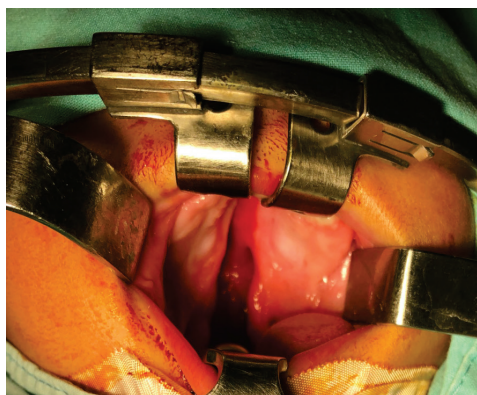
Основната цел при възстановяване на небцето е постигане на максимално добър говор . Мускулната функция трябва да бъде възстановена оптимално, за да може небцето да се движи, за да осигури тази цел. Фактът, че има множество техники за корекция на вродените цепнатини на небцето, показва, че никой не е успял да постигне целта. Методът на

интравеларната уранопластика като функционална техника получава широко признание в света. Ние представяме нашия опит при корекция на вродените цепнатини на небцето с използване на модифицирана интравеларна уранопластика. Описва се детайлно използваната от нас техника, като се обръща внимание на говора, броя на ороназални фистули, зъбно-челюстния растеж и следоперативния период. Дискутират се предимствата и недостатците за постигане на оптимални резултати.

Ключови думи: интравеларна уранопластика, вродена цепнатина на небцето,

Увод

Вродените цепнатини на устната и небцето представляват най-честата вродена аномалия, засягаща краниофациалната област, с честота 1: 750 новородени. Причините за тяхната поява остават не напълно изяснени и до днес, тъй като отдавна е известно, че тези състояния са хетерогенни в генетично отношение. Целта на уранопластиката е разделяне на устната от назалната кухина, да се възстанови нормалната мускулна анатомия, постигане на говор възможно най-близко до нормалния, и влиянието върху максиларния растеж да бъде сведено до минимум. Лечението на вродените цепнатини на небцето се е развило в продължение на дълъг период от време. В литературата са описани различни техники и модификации за възстановяване на цепнатина на небцето. Изборът се основава на няколко критерии: вид на цепнатината, предпочитание и технически умения на хирурга. В отделението по Пластична възстановителна и естетична хирургия за деца което е създадено през 1996г се лекуват 98% от лицевите аномалии в България. Избор на техника за корекция на небцето най-вече е била модификация на Veau-Wardill-Kilner или VY пуш-бек. От 2013г направихме някои изменения в техниката, ненарушаващи общите принципи и правила на основната философия за лечение на ВЦН, при която основно се търсят оптимални говорни резултати при минимална интерференция върху растежа на горната челюст. Въведохме хирургичен метод, при който запазваме принципите за реконструкция на неправилно заловените мускули с интравеларен достъп и прерязване на назалния слой, без странични разрези, при което няма ранева повърхност, епителизираща вторично.(фиг.1) Ние представяме нашия опит и резултати при 20 пациенти с ВЦУН, оперирани с модифицирана интравеларна уранопластика. Описва се детайлно използваната от нас техника, броя на фистули, оценка на говора и зъбно-челюстния растеж.





Фиг 1

Материал и Методи

Тук ще представим двадесет пациенти с вродена цепнатина на устната и небцето, при които е използвана интравеларна уранопластика без странични разрези по ЕРНСТ, с транзверзална секция на назалния слой за корекция на небцето. Критериите за оперативно лечение са: пациенти в добро общо състояние, позволяващо обща анестезия на възраст от 4 до 15 годишна възраст, тотална едностранна преминаваща цепнатина на устната венеца и небцето, разстоянието в най-широката част на дефекта на небцето не по-голяма от 10 mm . Всички те бяха лекувани от екип от двама хирурзи.

Интравеларна уранопластика – модификация

Интервеларната уранопластика за първи път е описана от Kriens през 1969 г. която се състои от възстановяване на неправилно заловените мускули чрез дисекция от задния ръб и репозиция в средната линия [3]. Оттогава има описани много модификации, като една от най-честите е добавяне на странични освобождаващи разрези. Нашата модификация, която използваме, се състои от интравеларна инцизия, която позволява дисекция на неправилно заловения m.levator veli palatini от задния ръб на твърдото небе, последвано от отделяне на тези мускулни влакна от назалния и оралния слой с двустранна хамулотомия. След възстановяване на назалния слой извършваме транзверзална секция на същия с цел удължаване на небцето, последвано от репозиция на вече дисецирана мускулатурата по средната линия. Следващият етап е зашиване на оралния слой.

Резултати:

При всички пациенти с ВЦУН беше възможно прилагането на нашата техника. Не се регистрира тотална дехисценция на нито един от случаите. Визуализираха се 5 ороназални фистули на границата твърдо и меко небе, при което не може да се оцени конкретно тяхното въздействие върху говора предвид възрастта. Оценката на говора беше направена

от 3-ма независими логопеди с еднакъв унифициран протокол за наличие на хиперназалност, компенсаторни артикулации, звукови носови емисии в въздуха, артикулационни нарушения и разбираемост на речта, които отбелязват че при 55% от изследваните пациенти няма хиперназалност, 30% лека аномалия в хиперназалността и 15% умерена хиперназалност. Общата разбираемост на речта е добра в 79% от всички случаи. Оценката на зъбно-челюстното съотношение по 5-годишен индекс има средна оценка 2.66. Също така оценяваме пациентите над 10 години по индекс GOSLON Yardstick и техният среден резултат е 3,6.

Изводи

Качеството на речта остава единствен най-важен стандарт, по който може да се оцени уранопластиката. Въпреки че оптималната техника за възстановяване на цепнатина на небцето остава противоречива, нашата модификация на интравеларна уранопластика беше успешно използвана при всички пациенти без усложнения и добри функционални резултати. Постигнахме добро интраоперативно и следоперативно удължаване небцето с добър говор. Оценката на връзката на междучелюстните зъбните дъги по 5-годишния индекс има много добри резултати. Индексът по GOSLON Yardstick оценява предно-задната връзка на зъбно-челюстните / долночелюстните дъги, но не оценява колапса на максиларните сегменти. Смятаме, че от съществено значение е оптимизирането на хирургичните методи, но също така и трябва да обърнем съществено внимание на очакванията на пациента и неговото семейство, както и цялостната психоемоционалната подготовка и оценка при тези пациенти. Необходим е допълнителен опит, за да се постигнат още по-добри резултати.

Библиография

1. Furlow LT. cleft palate repair: preliminary report on lengthening and muscle transposition z-plasty.
Presented at annual meeting of the southeastern society of plastic and reconstructive surgeons.
Boca, Raton ,
may 16, 1978
2. Furlow LT. Cleft palate repair by double opposing Z-plasty. Plast Reconstr Surg. 1986, 78(6):724-736
3. Kriens O. An anatomical approach to veloplasty. Plast Reconstr Surg. 1969,43:29
4. Kernahan DA, Stark RB. A new classification for cleft lip and cleft palate. Plast Reconstr Surg. 1958,22:435-441.
5. Havlik R. Total release double opposing z-plasty of cleft palate closure. Presented at the annual meeting of
the ohio valley society of plastic surgeons. Indian Apolis. 2003
6. Carstens MH. sequential cleft management with the sliding sulcus technique and alveolar extension
palatoplasty. J Craniofac Surg. 1999, 10:503-518

7. Bindingavele VK, Bresnick SD, Urata MM, Huang G, Leland HA, Wong D, Hammoudeh J, Reinisch J.

Superior results using the islandized hemipalatal flap in palatoplasty: experience with 500 cases. *Plast*

Reconstr Surg. 2008, 122:232-239

8. Millard DR. alveolar and palatal deformities. *Cleft craft: the evolution of its surgery.* Vol 3, Boston: Little,

Brown and Company. 1980

9. Schultz RC. Management and timing of cleft palate fistula repair. *Plast Reconstr Surg.* 1986, 78:739-747

10. Amaratunga NA. Occurrence of oronasal fistulas in operated cleft palate patients. *J Oral Maxillofac Surg.*

1988, 46:834-838

11. Cohen SR, Kalinowski J, LaRossa D, Randall P. Cleft Palate fistulas: a multivariate statistical analysis of

prevalence, etiology and surgical management. *Plast Reconstr Surg.* 1991, 87:1041-1047

12. Furlow LT. The double opposing z-plasty for palate closure. Part 1 In: Jackson IT, Sommerland BC. eds.

Recent advances in plastic surgery Number Four. London: Churchill Livingstone; 1992:29-39

ИЗПОЛЗВАНЕ НА ТЕМПОРАЛНО МУСКУЛНО ЛАМБО СЛЕД ОРБИТАЛНА ЕКЗЕНТЕРАЦИЯ, КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

**Симеон Личев¹, Костадин Гигов¹,
Петра Кавраджиева², Юрий Анастасов¹**

- 1. Клиника по пластично-възстановителна и естетична хирургия,
УМБАЛ“Св. Георги” , Пловдив, България .**
- 2. 4-курс студент по медицина – Медицински Факултет/Медицински
Университет – Пловдив, България**

USE OF TEMPORAL MUSCLE LAMBO AFTER ORBITAL EXENTERATION, CLINICAL CASES

**Simeon Lichev¹, Kostadin Gigov¹,
Petra Kavradjieva², Youri Anastastov¹**

- 1. Clinic of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery,
University Hospital “St. George”, Plovdiv, Bulgaria**
- 2. 4th grade medical student – Medical Faculty/
Medical University of Plovdiv, Bulgaria**

Абстракт

Орбиталната екзентерация е хирургична интервенция, водеща до функционални и естетични загуби. Много реконструктивни техники, вариращи от спонтанна епителизация до свободни ламба, са описани за възстановяване на дефекти след орбиталната екзентерация. Темпоралното ламбо е едно от най-често използваните за реконструкция на орбиталната област. Базирано на темпорални съдове, мускулното темпорално ламбо може да бъде повдигнато и пренесено до дефекти извън средната линия на лицето. Нашият екип представя 3 случая на реконструкция с темпорално ламбо при тотална орбитална екзентерация, по повод злкокачествени неоплазии. Описва се детайлно използваната от нас техника, като се обръща внимание на различията и качеството в резултатите. Дискутират се следоперативните рискове, предимства и изисквания за постигане по-добри естетични резултати. Темпоралното ламбо позволява поставяне на силно васкуляризирана тъкан, която осигурява първичното заздравяване, заличава мъртвото пространство с отделяне на орбитата от носната кухина или синусите, осигурява потенциал за ранна следоперативна лъчетерапия и предлага възможности за използване в комбинация на други ламба за възстановяване на сложни и широки дефекти.

Abstract

Orbital exenteration is a surgical intervention leading to functional and aesthetic losses. Many reconstructive techniques, ranging from spontaneous epithelialization to free flaps, have been described to repair defects after orbital exenteration. The temporal flap is one of the most commonly used for orbital reconstruction. Based on temporal vessels, the muscular temporal flap can be lifted and transferred to defects outside the midline of the face. Our team presents 3 cases of reconstruction with temporal flap during total orbital exenteration, due to malignant neoplasms. The technique used by us is described in detail, paying attention to the differences and quality in the results. Postoperative risks, advantages and requirements for achieving better aesthetic results are discussed. The temporal flap allows the placement of highly vascularized tissue, which provides primary healing, removes dead space by separating the orbit from the nasal cavity or sinuses, provides potential for early postoperative radiotherapy and offers possibilities for use in combination with other flaps to repair complex and extensive defects.

Keywords: orbital exenteration, temporal muscle flap, reconstruction

Въведение

Орбитална екзентерация е рядка, силно обезобразяваща хирургична процедура, използвана най-често при бързо прогресиращи първични орбитални тумори, вторични метастатични процеси от околоочни структури и тъкани, обширни травматични наранявания и/или инфламаторни процеси на лицето с неблагоприятно засягане на очите, неподлежащи на консервативно лечение.

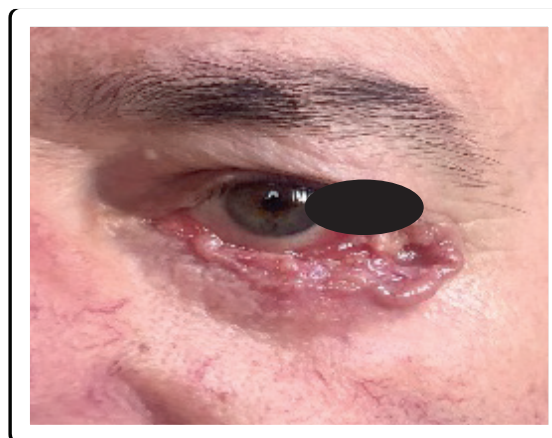
Най-честата патология, налагаща екзентерация на очната орбита е първичен малигнен меланом и инфилтрация от плоскоклетъчен или базоцелуларен карцином (Zhang Z,2018; Nassab RS,2007).

Орбиталната екзентерация води до значителна деформация и представлява реконструктивно предизвикателство, особено при пациенти в напреднала възраст със значителни съпътстващи заболявания (Nassab RS,2007; Martel A,2020; Rahman I,2005).

Целта на този доклад е да опише личен опит по отношение на 3 операции на орбитално екстензиране.

Клиничен случай №1

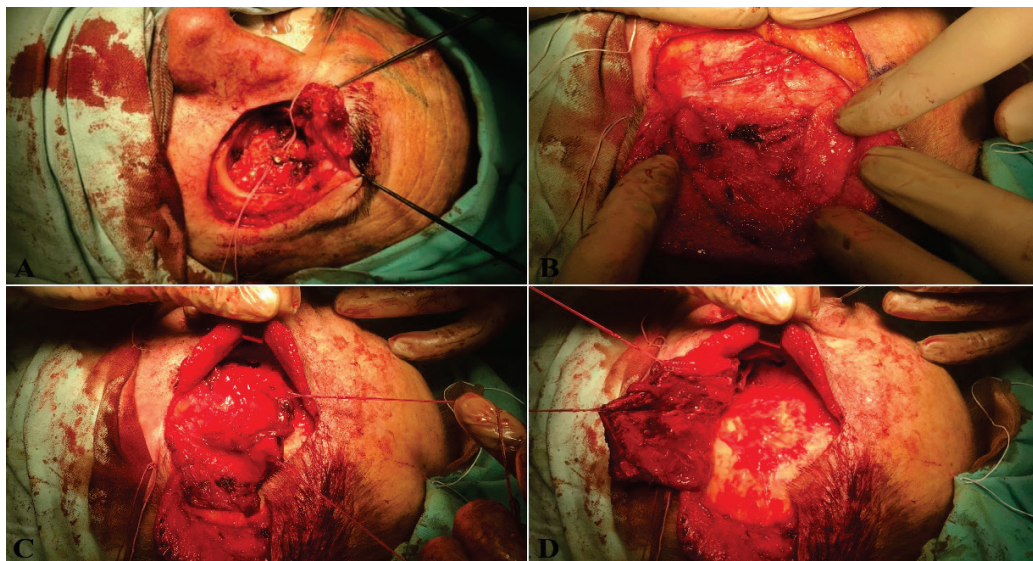
Касае се за 60 годишен мъж, постъпил в Клиника по очни болести на УМБАЛ “Св. Георги“ Пловдив, с туморна формация на левия латерален кант с давност от 4 месеца, кървене, болка и унилатерална анопия (Фиг. 1).



Фигура 1. Хистологично верифициран базоцелуларен карцином, с размери 5/4см, обхващаща латерален кант и долния клепач.

Предприе се тотална екзентерация и реконструкция с темпорално мускулно ламбо.

След извършената консултация и направените клинични, параклинични и образни изследвания пациента се насочи за хоспитализация и оперативно лечение.



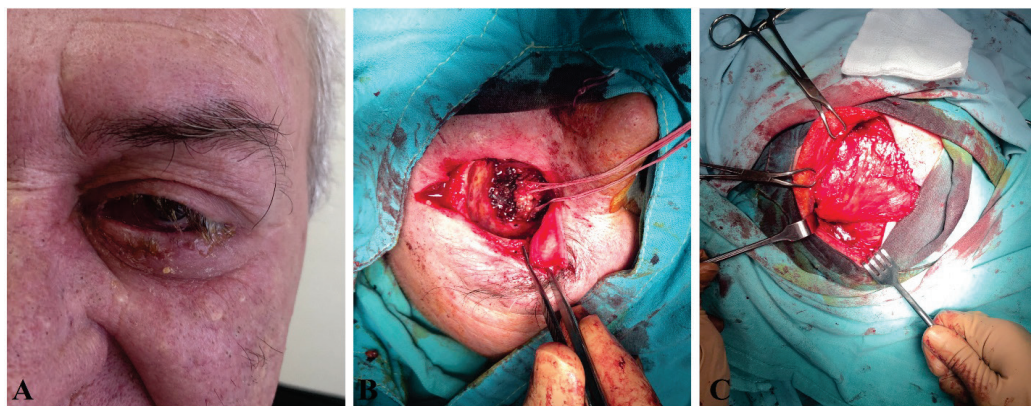
Фигура 2. Премахване на очния булб и лигатура на n.opticus (Фиг.2А) и дисекция на темпоралния мускул (Фиг.2В). Дисекция и оформяне на темпорално ламбо с достъп през латерална трансорбитална стена (маркирано със стрелка)(Фиг.2С,D), а не премахване цялата орбитална стена и аркус зигуматикус..



Фигура 3. Пластика с местни тъкани (Фиг. 3А) и затваряне на оперативната рана (Фиг. 3В).

Клиничен случай №2

Касае се за пациент на 60г, постъпващ в клиника по очни болести на УМБАЛ „Св.Георги“. Пациентът постъпва с характерен болков синдром ретробулбарно. След направени изследвания се установява туморен процес, избутващ орбитата.



Фигура 4. Ретробулбарен карцином избутващ очната орбита (Фиг. 4А). Премахване на очния булб и лигиатура на п.орthisicus (Фиг.4В). Дисекция и оформяне на темпорално ламбо с достъп през латерална трансорбитална стена (Фиг. 4С).



Фигура 5. Пластика с местни тъкани и затваряне на дефекта (Фиг.5А). Типичен Y достъп, съобразен с окосмената част на главата (Фиг.5В).

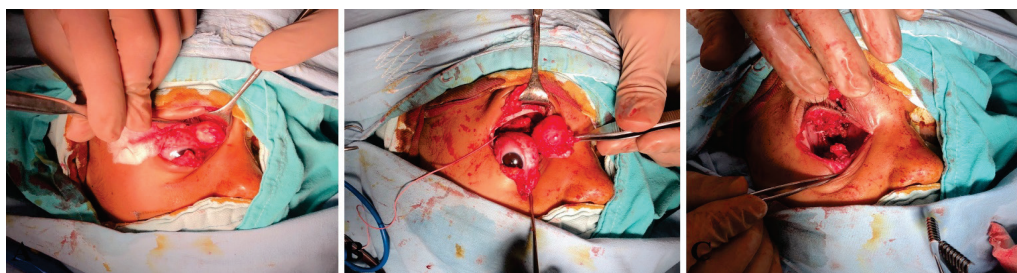
Клиничен случай №3

Касае се за дете на 7годишна възраст с хистологично верифициран рабдомиосарком (Фиг.6). След поставянето на диагнозата се прилага протонно лечение, чрез което се постига ремисия за около 1 година.

След този период туморният процес авансира, поради което мултидисциплинарен екип от лекари взимат решение за извършване на екзентерация на орбитата (Фиг.7А,В и С)



Фигура 6.



Фигура 7. Хистологично верифициран рабдомиосарком, с размери 2/2см, обхващаща медиален кант и клепач (Фиг.7 А и В). Дисекция на туморния процес и тотална екзентерация на орбитата. Лигатура на n.ophticus (Фиг.7С).

Дискусия

Орбиталната екзентерация е обезобразяваща процедура, която обикновено включва отстраняване на цялото съдържание на орбитата, включително периорбита, припадъци, клепачи и понякога различно количество околна кожа (Croke A, 2008). Тази операция е запазена за лечение на потенциално животозастрашаващи злокачествени заболявания, възникващи от орбитата, околоносните синуси или околната кожа (Croke A, 2008) и рядко възпаление и травма (Uyar Y et al., 2015).

Решението за извършване на орбитална екзентерация при съмнение за ангажиране на орбитата от неопластичен процес е трудно. Инфилтрацията, обаче, в периорбиталните меки тъкан и мускулите на орбиталния апекс и на конюнктивата или склерата са абсолютни индикации за извършване на орбитална екзентерация.

Според литературните данни, най-често използваните реконструктивните методи са: транспозиция на темпоралния мускул; използването на челно ламбо, кожна трансплантация, трансплантация на меки тъкани (основно мастна тъкан) и екзентерация на орбитата с последваща щадяща клепачите реконструкция (Uyar Y et al., 2015). Въпреки по-горе описани техники, използването на темпорален мускул като ламбо е най-прилагания метод за реконструкция след орбитална екзентерация, поради непосредствената близост на двете анатомични структури и покриването на орбитата с мускулно ламбо само по себе си ускорява възстановителния процес. Могат да се използват също така и свободни ламба от rectus abdominis, latissimus dorsi или m. pectoralis major (Uyar Y et al., 2015; Croke A, 2008).

Най-честото постоперативно усложнение на реконструкция с темпоралното ламбо се изяснява с дефект в темпоралната област (Uyar Y et al., 2015). Друго важно съображение е рискът от нараняване на лицеви нерв по време на отпрепарирание на кожата на скалпа, изразяващо се в „разтягане“ на нерва, тъй като лицеви нерв се намира между двата слоя на темпоро-париетална фасция в мастната тъкан. Този тип усложнение се изяснява клинично с фронтална лицева парализа и/или пареза и в голяма част от случаите е обратимо (Uyar Y et al., 2015; Zhang Z et al., 2017).

Заклучение

Оперативните техники за екзентерация на орбитата са често пъти трудоемки, силно обезобразяващи и поставящи пред психо-социален аспект пациента. Критично в планирането на такъв вид операция е наличието на мултидисциплинарен екип, включващ неврохирург, офталмолог, рентгенолог, патолог и пластичен хирург.

Corresponding author: Simeon Lichev, MD, Clinic of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, University Hospital "St. George", Plovdiv, Bulgaria, Bul. Peshtersko Shose 66, E-mail: simeonlichev@yahoo.com

Библиография

1. Zhang Z, Ho S, Yin V, et al. Multicentred international review of orbital exenteration and reconstruction in oculoplastic and orbit practice. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(5):654-658. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-310681
2. Nassab RS, Thomas SS, Murray D. Orbital exenteration for advanced periorbital skin cancers: 20 years experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007;60(10):1103-1109. doi:10.1016/j.bjps.2007.02.012
3. Croce A, Moretti A, D'Agostino L, Zingariello P. Orbital exenteration in elderly patients: personal experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2008;28(4):193-199.
4. Martel A, Hamedani M, Lagier J, Bertolotto C, Gastaud L, Poissonnet G. L'exentération orbitaire a-t-elle encore sa place en 2019 ? [Does orbital exenteration still has a place in 2019?]. *J Fr Ophtalmol*. 2020;43(2):152-174. doi:10.1016/j.jfo.2019.04.021
5. Rahman I, Cook AE, Leatherbarrow B. Orbital exenteration: a 13 year Manchester experience. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(10):1335-1340. doi:10.1136/bjo.2004.062471
6. Uyar Y, Kumral TL, Yıldırım G, Kuzdere M, Arbağ H, Jorayev C, Kılıç MV, Gümrükçü SS. Reconstruction of the orbit with a temporalis muscle flap after orbital exenteration. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015 Mar;8(1):52-6. doi: 10.3342/ceo.2015.8.1.52. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25729496; PMCID: PMC4338092.
7. Croce A, Moretti A, D'Agostino L, Zingariello P. Orbital exenteration in elderly patients: personal experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2008 Aug;28(4):193-9. PMID: 18939708; PMCID: PMC2644992.
8. Zhang Z, Ho S, Yin V, Varas G, Rajak S, Dolman PJ, McNab A, Heathcote JG, Valenzuela A. Multicentred international review of orbital exenteration and reconstruction in oculoplastic and orbit practice. *Br J Ophthalmol*. 2018 May;102(5):654-658. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310681. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28844052.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**ПРОУЧВАНЕ МНЕНИЕТО НА ДЕНТАЛНИТЕ ЛЕКАРИ ЗА
ВЛИЯНИЕТО НА COVID-19 ЕПИДЕМИЯТА
ВЪРХУ ПРАКТИКАТА ИМ**

Таня Божкова¹, Нина Мусурлиева², Светлана Бочева³

1 – катедра „Протетична дентална медицина”,

Факултет по дентална медицина, Медицински факултет – Пловдив

2 – катедра „Социална медицина и обществено здраве”,

Факултет по обществено здраве, Медицински факултет – Пловдив

3 – студент по дентална медицина,

Факултет по дентална медицина, Медицински факултет – Пловдив

**STUDY OF THE OPINION OF DENTISTS ON THE INFLUENCE OF
THE COVID-19 EPIDEMIC ON THEIR PRACTICE**

Tanya Bozhkova¹, Nina Musurlieva², Svetlana Bocheva³

1 – Department of Prosthetic Dentistry,

Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv

2 – Department of Social Medicine and Public Health,

Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv

3 – students of IV year, Faculty of Dental Medicine,

Medical University – Plovdiv

Abstract

Introduction: The emergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 disease (COVID-19) in Wuhan, China, at the end of 2019 has caused a large global outbreak and is a major public health issue. In medical practice professionals are at increased risk of COVID-19 infection, with dentists at greatest risk due to close contact with patients and exposure to biological fluids dispersed during aerosol and droplet production during dental procedures.

The aim is to clarify the effect of emergency in the Republic of Bulgaria on the work of dental practices.

Material and methods: Developed in a special questionnaire containing 8. The results obtained, are processed with SPSS v.18 at significance level $p < 0.05$.

Results: Dentists have completely changed their clinical protocols for working with patients. All indicate that the recommendations of the Crisis Staff and use special protective equipment in their practices, but encountered difficulty in obtaining them. The reduced number of patients affects the income of dentists during the emergency.

Conclusion: Dentists are among the most vulnerable to infection during COVID 19-pandemic

Key words: dental medicine, COVID-19

Въведение: В края на 2019 г. в Ухан, Китай се докладва появата на нов човешки коронавирус (SARS-CoV-2), който причинява тежък остър респираторен синдром. Инфекцията има приблизително инкубационен период от 1-14 дни, а клиничните му прояви и симптоми включват треска, кашлица и задух (Khan, 2020).

В практиката си здравните специалисти са изложени на повишен риск от инфекция с COVID-19, като денталните лекари са изложени на най-голям риск, поради близкия контакт с пациентите и излагането на биологични течности, разпръскащи се при производството на аерозол и капчици по време на стоматологичните процедури (Izzetti, 2020; Kampf, 2020). Лесното разпространение на вирусните агенти във въздуха по време на работа е причина лекарите по дентална медицина да преразгледат и променят оперативните си протоколи (Chen, 2020; Cleveland, 2016). Основният принцип за контрол на инфекцията е да се подхожда към всеки пациент, сякаш той е заразен и правилно и стриктно да се прилагат методите за защита и дезинфекция (Kulekci, 2000).

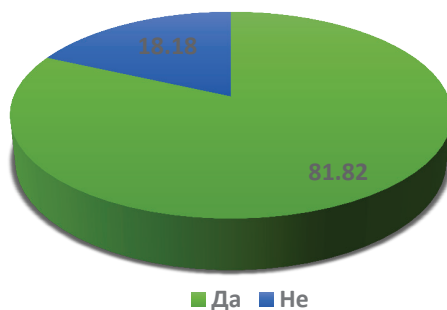
Начините за предаване на COVID-19 са кихане, кашляне, вдишване на малки частици във въздуха и контактно предаване, т.е. директен контакт с устните, очните и носните лигавици (Huang, 2019). По време на извънредното положение в нашата страна, свързано с епидемията в световен мащаб от COVID-19, Кризисния щаб на Българския зъболекарски съюз препоръчва лечение само при неотложни дентални случаи.

Проучване сред 2537 дентални лекари показва, че с нарастването на огнището на COVID-19 намалява значително броя на пациентите в денталните кабинети (Guo, 2020).

Целта на проучването е да се изясни въздействието на извънредното положение в Р. България върху работата на денталните практики.

Материал и методи: За осъществяването на целта се разработи специален въпросник, съдържащ 8 въпроса и даващи възможност за посочване само един отговор да/не. Разпространението на анкетната карта се извърши само по електронен път. Върнати са попълнени 22 въпросника. Получените резултати се обработиха със SPSS v.18 при ниво на значимост $p < 0.05$.

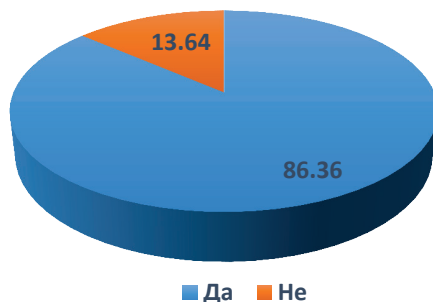
Резултати и дискусия: Статистическите резултати показват, че относително голям брой от анкетираните дентални лекари (81.82 ± 8.22) са променили изцяло протоколите си на работа с пациенти (диаграма 1).



Диаграма 1. Промяна в клиничните протоколи на работа.

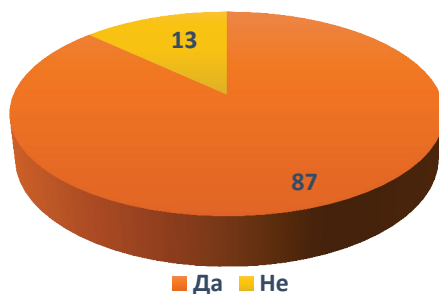
Резултатът е логичен, тъй като е доказано, че аерозолът, създаден при работа с турбини и ултразвукови инструменти, може да остане във въздуха и повърхностите в продължение на няколко часа (Kampf, 2020). Всички респонденти са отговорили, че спазват препоръките на Кризисния щаб и използват специални защитни средства в практиките си.

Изключително висок е относителният дял (86.36 ± 7.31) на лекарите, които са срещнали трудност при набавянето на лични предпазни средства и дезинфектанти по време на извънредното положение (диаграма 2).



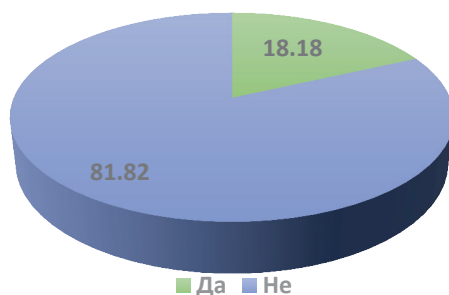
Диаграма 2. Трудно ли се набавят на предпазни средства и дезинфектанти?

Специалното защитно облекло е от особено значение при предпазването от короновирална инфекция, която основно се разпространява чрез слюнката директно или индиректно (Huang, 2019). Нашите резултати (87.00 ± 7.31), относно намаляването на пациентите в клиничните кабинети, съвпадат с тези от проучването на Huaqiu G (диаграма 3).



Диаграма 3. Променя ли се броят на пациентите в клиничните практики?

Намаленият брой пациенти се отразява и на доходите на лекарите по дентална медицина по време на извънредното положение. По време на извънредното положение бяха прекратени всички рутинни стоматологични услуги и в се приемаха само спешни случаи. Въпреки повишените цени на защитните средства и намаленият брой пациенти, цените на денталните услуги не са се повишили. Само (18.18 ± 8.22) от лекарите по дентална медицина са коригирали цените на услугите (диаграма 4).



Диаграма 4. Променят ли се цените на денталните услуги?

Заклучение: По време на COVID-19 пандемията денталните лекари са едни от най-заstraшените от заразяване. За осъществяването на безопасна среда както на лекарите по дентална медицина, така и на пациентите продължават да се спазва набор от процедури, с цел предпазване от COVID-19. Епидемията оказва сериозно негативно влияние върху денталните практики.

Библиография:

1. Khan, S., Ali, A., Siddique, R., & Nabi, G. (2020). Novel coronavirus is putting the whole world on alert. *Journal of Hospital Infection*, 104, 252–253.
2. Izzetti, R., Nisi, M., Gabriele, M., & Graziani, F. (2020). COVID-19 transmission in dental practice: Brief review of preventive measures in Italy. *Journal of Dental Research*.
3. Kampf, G.; Todt, D.; Pfaender, S.; Steinmann, E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J. Hosp. Infect.* 2020, 104, 246–251.
4. Chen, J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect.* 2020, 22, 69–71.
5. Cleveland, J.L.; Gray, S.K.; Harte, J.A.; Robison, V.A.; Moorman, A.; Gooch, B.F. Transmission of blood-borne pathogens in US dental health care settings: 2016 update. *J. Am. Dent. Assoc.* 2016, 147, 729–738.
6. Kulekci, G.; Cintan, S.; Dulger, O. Infection control from the point of dentistry. *J. Turk. Dent. Assoc.* 2000, 58, 91–93.
7. C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China. *The Lancet*, 395(2020), pp. 497-506.
8. H. Guo, Y. Zhou, X. Liu, J. Tan The impact of the COVID-19 epidemic on the utilization of emergency dental services. *J Dent Sci* (2020).

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

ПРОУЧВАНЕ МНЕНИЕТО НА ЗЪБОТЕХНИЦИТЕ ОТНОСНО ВЛИЯНИЕТО НА COVID-19 ЕПИДЕМИЯТА ВЪРХУ ПРАКТИКАТА

Таня Божкова¹, Нина Мусурлиева², Мадлен Пейковска³

1 – катедра „Протетична дентална медицина”,

Факултет по дентална медицина, Медицински факултет – Пловдив

2 – катедра „Социална медицина и обществено здраве”,

Факултет по обществено здраве, Медицински факултет – Пловдив

3 – студент по дентална медицина,

Факултет по дентална медицина, Медицински факултет – Пловдив

STUDY OF THE OPINION OF DENTAL TECHNICIAN ON THE INFLUENCE OF THE COVID-19 EPIDEMIC ON THEIR PRACTICE

Tanya Bozhkova¹, Nina Musurlieva², Madlen Peykovska³

**1 – Department of Prosthetic Dentistry, Faculty of Dental Medicine,
Medical University – Plovdiv**

**2 – Department of Social Medicine and Public Health,
Faculty of Public Health, Medical University – Plovdiv**

**3 – students of IV year, Faculty of Dental Medicine,
Medical University – Plovdiv**

Abstract

Introduction: Since its onset in December 2019, coronavirus disease 2019 (COVID-19) has spread rapidly and is now a global pandemic. Almost all dental procedures carry a high infection risk for providers and patients due to the spread of aerosols. As a consequence, public health agencies and professional associations have issued guidelines for enhanced infection control and personal protection equipment and have also limited care to urgent or emergency services.

Purpose: The aim of this study was to clarify the effect of emergency in the Republic of Bulgaria on the work of dental technician.

Material and methods: Developed in a special questionnaire containing 4. The results obtained, are processed with SPSS v.18 at significance level $p < 0.05$.

Results: Dental technicians change their work protocols. Most dental technicians require dentists special measures to disinfect impressions. Dental technicians report losses during the pandemic and very few have raised the prices of their services.

Conclusion: Adaptations and adjustments of the concept are possible and encouraged as long as the principle of avoiding aerosol-generating procedures is maintained.

Key words: dental technician, COVID-19

Въведение: От появата си през декември 2019 г. коронавирусната болест 2019 (COVID-19) се разпространи бързо и сега е глобална пандемия. Патогенът, причиняващ COVID-19, първоначално беше наречен коронавирус на новата 2019 г. (2019-nCoV), а след това - тежък остър респираторен синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2). На 30 януари 2020 г. Световната здравна организация обяви извънредна ситуация в областта на общественото здравеопазване (World Health Organization, 2019). Поради особеностите на процедурите при дентално лечение, рискът от предаване на SARS-CoV-2 между денталният лекар и пациентите може да бъде изключително високо (Meng, 2019). По този причина всички рутинни стоматологични практики бяха прекратени след избухването на епидемията COVID-19 в много райони по света и се извършваха само спешни услуги (Yang, 2020).

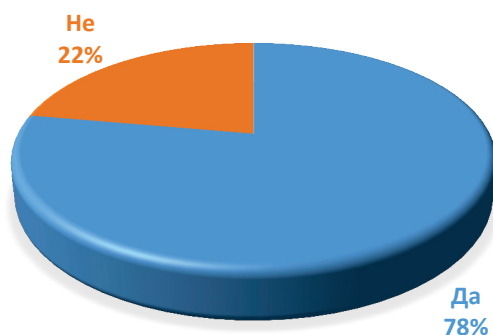
Вирусът се предава главно чрез аерозолни капчици, образувани при говорене, кашляне или кихане или директен и косвен контакт с носната, оралната и очната лигавица (Lu, 2020). Трудно е навреме да се идентифицират и карантент всички пациенти, които са били в контакт с вируса, което доведжда до бързото предаване на SARS-CoV-2 сред населението. В допълнение, тесният контакт между зъболекарският персонал и пациентите, както и капчиците и аерозолите, генерирани по време на лечението, съдържащи слюнка и кръв, допълнително увеличават риска от предаване на SARS-CoV-2 в денталната практика (An, 2020). Проучване установява, че SARS-CoV-2 може да остане жизнеспособен и заразен на различни видове повърхности дълго време - от няколко часа до няколко дни (Doremalen, 2020). Доказано е, че посещенията на пациенти, които не се нуждаят от спешно дентално лечение намаляват със 70% в сравнение с преди избухването на COVID-19.

За да се осъществи защита, както на денталния лекар, така и на зъботехника се изисква по време на изработване на частични или тотални протези, или неснемаеми конструкции, да се избягва докосването на други предмети на работното място. С цел предотвратяването на разпространението на вируса, всички отпечатъчни и протезни конструкции, свалени от устата на пациента трябва да бъдат напълно дезинфекцирани (Guo, 2020). Препоръчва се отпечатъците взети с различни отпечатъчни материали след изваждането от устната кухина да се изплакват с вода и да се потапят в 5,25% разтвор на натриев хипохлорит за около 10 минути. Временните протетични конструкции, частични или тотални протези, отстранени от устата на пациента, да се потапят в 5,25% разтвор на натриев хипохлорит за 10 минути, а сменяемите частични протези с метални основи да се обработват с 2% разтвор на glutaraldehyde, поставяйки ги в найлонов плик за 10 минути (Upendran, 2020).

Целта на проучването е да се изясни въздействието на извънредното положение в Р. България върху дейността на зъботехническите практики.

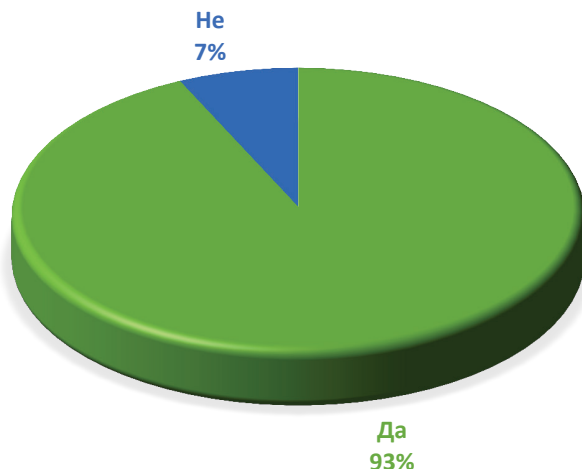
Материал и методи: За осъществяването на целта се разработи специално анкетно проучване, съдържащо само 4-ри въпроса. Отговорите, изискваха посочването само един отговор да или не. Включиха се 27 зъботехници от цялата страна, като анкетата им се предостави електронно. Получените резултати се обработиха със SPSS v.18 при ниво на значимост $p < 0.05$.

Резултати и дискусия: По-голямата част от респондентите посочват, че COVID-19 епидемията е довела до промяна в протоколите на работа с денталните лекари ($77,78 \pm 8$) (диаграма 1).



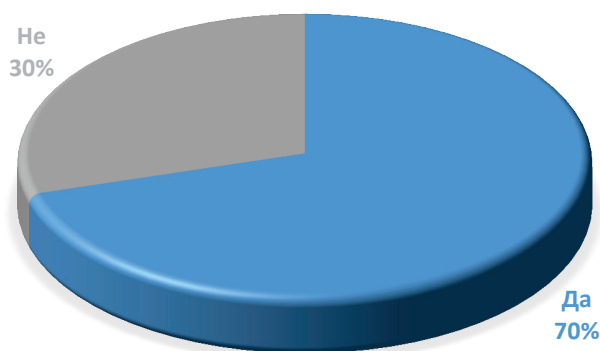
Диаграма 1. Промени ли се протокола на работата?

Повечето зъботехници ($93 \pm 5,04$) изискват от лекарите по дентална медицина специални мерки за дезинфекция на отпечатъците, които им изпращат в лабораторията (диаграма 2).



Диаграма 2. Изисквате ли специални мерки за дезинфекция?

Резултатът е логичен, като се има предвид, че аерозолът и капчиците генерирани по време на лечението, допълнително увеличават риска от предаване на SARS-CoV-2 (Guo, 2020). Най-честите причини за посещение на денталните практики са спешни случаи (Yang, 2020), което обяснява резултата, че зъботехниците отчитат загуби по време на пандемията ($70,38 \pm 8,78$) (диаграма 3). Много малка част от респондентите са посочили, че са повишили цените на услугите си.



Диаграма 3. Претърняхте ли загуби по време на пандемията?

Заклучение: Превенцията и контролът на предаването на SARS-CoV-2 по време на денталното лечение са все още сериозни предизвикателства за здравните специалисти и крият голям риск както за лекарите, така и за зъботехниците. Главната причина за това се крие във факта, че асимптомните пациенти и пациентите в инкубационния им период също са носители на SARS-CoV-2 и могат да бъдат инфекциозни. Бъдещи проучване ще покажат какви точно протоколи трябва да се спазват при работа и кои от тях са ефективни.

Библиография:

1. World Health Organization Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV).
2. L. Meng, F. Hua, Z. Bian Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. *J Dent Res*, 99 (2020), 81-487.
3. Y. Yang, Y. Zhou, X. Liu, J. Tan. Health services provision of 48 public tertiary dental hospitals during the COVID-19 epidemic in China. *Clin Oral Investig*, 24 (2020), pp. 1861-1864.
4. C.W. Lu, X.F. Liu, Z.F. Jia 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*, 395 (2020), p. e39.
5. N. An, L. Yue, B. Zhao. Droplets and aerosols in dental clinics and prevention and control measures of infection. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2020; 55 (5): 223-228.
6. N. van Doremalen, T. Bushmaker, D.H. Morris, M.G. Holbrook, A. Gamble, B.N. Williamson, *et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 382 (2020), pp. 1564-1567.
7. H. Guo, Y. Zhou, X. Liu, J. Tan. The impact of the COVID-19 epidemic on the utilization of emergency dental services. *J Dent Sci* (2020).
8. Upendran, A.; Geiger, Z. *Dental Infection Control*; StatPearls: Treasure Island, FL, USA, 2020.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

ОЦЕНКА НА СЪСТОЯНИЕТО НА ЗЪБНАТА ПУЛПА НА СИЛНО РАЗРУШЕНИ ВИТАЛНИ МОЛАРИ СЛЕД ИНДИРЕКТНО ЦИРКОНИЕВО ВЪЗСТАНОВЯВАНЕ

Мариела Цанова-Стаматова, Нешка Манчорова

Катедра „Оперативно зъболечение и ендодонтия“,

Факултет по дентална медицина, Медицински университет – Пловдив

ASSESSMENT OF PULP VITALITY OF SEVERELY DEVASTATED VITAL MOLARS AFTER INDIRECT ZIRCONIA RESTORATION

Mariela Tsanova-Stamatova, Neshka Manchorova- Veleva

Department of Operative Dentistry and Endodontics,

Faculty of Dental Medicine, Medical University - Plovdiv, Bulgaria

Abstract

Introduction: The diagnosis of dental pulp status should be seen as a synthesis of history, clinical examination and radiological examination and special pulp tests and not as the outcome of any specific test.¹ Thermal testing is one of the most common and without any negative side effects specific tests.²

Aim: The aim of the present study is to assess the pulp condition after indirect restoration for a period of 1 year by means of thermal testing.

Material and methods: 32 vital molars are tested with cryo-anesthetic (Dispo Ice Spray, Dispotech) after cementation of zirconia restoration (UTML Katana™ Zirconia, Kuraray Noritake Dental Inc.) and on 6th, 9th and 12th month. All of the gathered data in seconds is recorded at specially designed clinical card. Nonparametric comparisons Dunn's Multiple Test and Kruskal Wallis were used for statistical analysis of the results.

Results: The results from thermal testing shows that there is no statistical significance between the pre-operative values and those at 6th, 9th and 12th month after treatment ($P > 0,05$). This evince that indirect zirconia restorations don't effect the answer to thermal stimuli of the treated teeth. Favorable conditions for that is the sparing preparation and the excellent adhesion of zirconia to the treated tooth tissues.

Conclusion: The clinical evaluation of CAD/CAM restorations gives us the reason to suggest them as an excellent contemporary treatment alternative for vastly devastated vital molars.

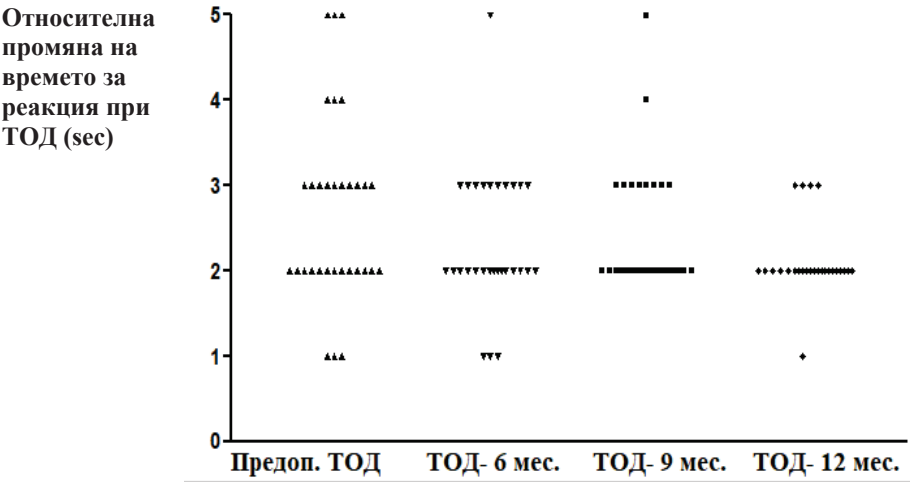
Key words: pulp, thermal testing, zirconia restorations.

Въведение: Диагностиката на пулпата трябва да се разглежда като единен анализ на анамнеза, клинично и рентгенографско изследване и пулпни тестове, а не като резултат от един конкретен метод (Gopikrishna V. et al. 2009). В този смисъл термоодонтодиагностиката (ТОД) е един от най-разпространените и без доказани негативни ефекти специфични тестове (Rickoff B. et al. 1988).

Цел: Цел на настоящето проучване е да се определи състоянието на зъбната пулпа след индиректно възстановяване на силно разрушени витални молари чрез ТОД за период от 1 година.

Материал и методи: От предварително прегледаните 56 пациенти за участие в клиничното изследване са одобрени 19 пациенти на възраст от 25 до 65 г., в добро общо състояние, с клинично здрав пародонт, със задоволителна орална хигиена, с липса на парафункции, с кариесна лезия на витални горни и долни молари със засегнати три и повече стени на зъбната коронка, с налични съседни зъби и антагонисти, с нормални стойности при провеждане на електроодонтодиагностика и термодонтодиагностика преди започване на лечението. Всеки пациент е подписал декларация за информирано съгласие, одобрена от Етична комисия, Медицински университет – Пловдив. На всички, включени в проучването молари е направен тест с криоанестетик (Dispo Ice Spray, Dispotech) след циментиране на циркониево възстановяване (UTML Katana™ Zirconia, Kuraray Noritake Dental Inc.), на 6-ти, 9-ти и 12-ти месец.. Всички отчетени реакции, измерени в секунди, са записани в специално разработена за изследването клинична карта. За оценка на получените резултати е използван дискриптивен анализ, непараметричен тест Dunn's Multiple Comparison Test и тест за независими извадки на Kruskal Wallis.

Резултати: Статистическият анализ на получените резултати се осъществи посредством SPSS 11.5 Inc, Chicago, IL, САЩ), Excel 7.0 VB for applications и PraphPad Prism 3.0 (PraphPad, Soft, САЩ). Данните са подложени на детайлен и на сравнителен анализ. Получените резултати от ТОД показват липса на статически достоверна разлика между отчетените стойности предоперативно и на 6-ия, 9-ия и 12-ия месец след лечението ($P > 0,05$). На базата на изведените данни на фиг. 1 могат да се видят отклоненията спрямо базовото време на реакция спрямо студов дразнител, прието за 100% и разпределението на получените резултати по отношение на проведената ТОД на 6-ия, 9-ия и 12-ия месец от контролните прегледи.



Фиг. 1 Относителна промяна на времето на реакция (sec) спрямо студов дразнител, отчитаща връзката лечение-ефект върху виталитета на пулпата за 12-месечно наблюдение

Статистическите резултати по отношение на сравнителното оценяване на стойностите, получени от от ТОД са представени в табл. 1.

Table Analyzed	
Kruskal-Wallis test	
P value	0,0529
Exact or approximate P value?	Gaussian Approximation
Number of groups	3
Dunn's Multiple Comparison Test	
P value	
Предоп. TOD спрямо TOD – 6 месец	P > 0.05
Предоп. TOD спрямо TOD – 9 месец	P > 0.05
Предоп. спрямо TOD - 12 месец	P > 0.05
TOD - 6 месец спрямо TOD - 9 месец	P > 0.05
TOD - 6 месец спрямо TOD - 12 месец	P > 0.05
TOD - 9 месец спрямо TOD - 12 месец	P > 0.05

Табл. 1. Статистически резултати по отношение на сравнителното оценяване на стойностите, получени от ТОД

Получените резултати след проведена ТОД не показват статически достоверна разлика между отчетените стойности предоперативно, и след 6-ия, 9-ия и 12-ия месец след лечението ($P > 0,05$). Това показва, че възстановяването с индиректни циркониеви obturации не повлиява отговора към температурни дразнители на лекуваните зъби. Благоприятни условия за това са щадящата препарация и много добрата адхезия на циркониевите възстановявания към твърдите зъбни тъкани.

Обсъждане: Съвременното оперативно дентално лечение е насочено към максимално дълго запазване на виталитета и целостта на зъбните тъкани. Изработването на индиректни obturации от цирконий, изработени чрез CAD/CAM технология е модерен метод, към който се проявява все по-голям интерес. Високите естетични и механични качества циркониевата керамика, както и минималното изискване за дълбочина на препарацията, оправдава очакванията за оптимален избор при възстановяването на силно разрушени, витални зъби. Според литературни данни индиректните възстановявания, произведени чрез компютърни технологии имат особено висока преживяемост – 95,5% след наблюдение от 3 до 5 години (Bindl A, WH Mormann 2002; Barnes DM, et al. 1991). Неслучайно цирконият е описан в литературата като „биокерамика“, поради своите високи биологични качества, благоприятен ефект върху гингивалните тъкани и възможност за добра клетъчна адхезия.

Съществуват няколко фактора, които би трябвало да се вземат в предвид при използването на ТОД като предоперативен тест. Един от тях е възможността за т.нар. фалшиво положителни резултати, когато невитален зъб реагира положително при тестване. Това може да се случи при пациенти с повишена тревожност (Bender IB et al 1989; Cooley RL, Robison 1980); при некротичен разпад в някой от каналите на многокоренов зъб (Dummer PMH 1980) или при недостатъчно подсушени зъби (Stock CJR 1995). От друга страна, фалшиво негативни резултати се получават, когато витален зъб не дава положителен резултат при тестване. Това е възможно при зъби с незавършено кореново развитие или травматично увредени (Fulling HJ, Andreasen JO 1976). Много автори изтъкват, че във всички тези случаи предпочитан метод за диагностика е студеният тест пред останалите видове тестове за виталитет (Cooley RL, Robison SF 1980; Fuss Z et al 1986).

Пациенти с психически заболявания, както и под въздействието на седативи, алкохол, наркотици е възможно също да не отговорят при стимулация, поради повишения праг на чувствителност Cooley RL, Robison SF 1980; Dummer PMH et al 1980). Ето защо ние също считаме, че ТОД трябва да се използва в съчетание с други пулпни тестове, а не като самостоятелен метод на диагностика. Важно е да се отбележи, че добрата изолация на зъба и наличието на „контролен зъб“ са ключови фактори за успешно провеждане на теста (Ehrmann EH 1977; Ingle JJ, Beveridge JE 1976; Degering CI 1962). Всички пациенти в проведеното от нас изследване са декларирали, че не приемат седативни и стимулиращи медикаменти. Включените в проучването зъби са със завършено кореново развитие, без данни за минала травма. ТОД е проведена предварително на контролен зъб с цел определяне на индивидуалния праг на чувствителност на всеки пациент.

Някои автори като Ingle and Beveridge (Ingle JJ, Beveridge JE. 1976) предлагат отговора при пулпните тестове да се приеме за обективен. От друга страна има автори, които изразяват несъгласие с това твърдение (Stark MM et al 1977). Всички пулпни тестове отчитат индивидуалната реакция на пациента при изследване. Mumford and Newton (1997) съобщават, че пациентите използват много различни думи, но най-рядко „болка“, за да опишат усещането, което имат. В повечето случаи те го описват като „неприятно“ (Rickoff B. et al. 1988). Това съвпада и с получените от нас резултати.

Заключение: Клиничната оценка, базирана на ТОД на възстановяванията, изработени чрез CAD/CAM технология, ни дава основание да ги предложим като най-доброто засега решение за възстановяване на силно разрушени витални молари.

ЛИТЕРАТУРА

1. Assessment of pulp vitality: a review. Gopikrishna V., Pradeep G., Venkateshbabu N. India International Journal of Paediatric Dentistry 2009; 19: 3–15
2. Rickoff B, Trowbridge H, Baker J, Fuss Z, Bender IB. Effects of thermal vitality tests on human dental pulp. J Endod 1988; 14: 482–485
3. Akgungor G, Sen G, Aydin M. Influence of different surface treatments on the short-term bond strength and durability between a zirconia post and a composite resin core material. J Prosthet Dent 2008;99:388-99.
4. Bender IB, Landau MA, Fonseca S, Trowbridge HO. The optimum placement-site of the electrode in electric pulp testing of the 12 anterior teeth. J Am Dent Assoc 1989; 118: 305–310.
5. Cooley RL, Robison SF. Variables associated with electric pulp testing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1980; 50: 66–73.
6. Dummer PMH, Hicks R, Huws D. Clinical signs and symptoms in pulp disease. Int Endod J 1980; 13: 27–35.
7. Stock CJR. Patient assessment. In: Stock CJR, Gulabivala K, Walker RT, Goodman JR (eds). Endodontics, 2nd edn. London: Mosby-Wolfe, 1995: 43–46.
8. Fulling HJ, Andreasen JO. Influence of maturation status and tooth type of permanent teeth upon electrometric and thermal pulp test. Scand J Dent Res 1976; 84: 286–290.
9. Fuss Z, Trowbridge H, Bender IB, Rickoff B, Sorin S. Assessment of reliability of electrical and thermal pulp testing agents. J Endod 1986; 12: 301–305.
10. Harris WE. Endodontic pain referred across the midline: report of a case. J Am Dent Assoc 1973; 87: 1240–1243.
11. Ehrmann EH. Pulp testers and pulp testing with particular reference to the use of dry ice. Aust Dent J 1977; 22: 272–279.
12. Ingle JJ, Beveridge JE. Endodontics, 2nd edn. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1976.
13. Stark MM, Kempler D, Pelzner RB, Rosenfeld J, Leung RL, Mintatos S. Rationalization of electric pulp testing methods. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1977; 43: 598–606.

Научни трудове на Съюза на учените в България–Пловдив. Серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина т. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021. Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine, Vol. XXVI. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line). 2021.

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА ХИАЛУРОНОВА КИСЕЛИНА ПРИ
НАПРАВЛЯВАНА КОСТНА РЕГЕНЕРАЦИЯ НА
ПАРОДОНТАЛНИ ДЕФЕКТИ**

Елена Фиркова

**Катедра „Пародонтология и заболявания на оралната лигавица“,
Факултет дентална медицина, Медицински университет – Пловдив**

**APPLICATION OF HYALURONIC ACID IN GUIDED TISSUE
REGENERATION OF INTRAOSSEOUS DEFECTS**

Elena Firkova

**Department of Periodontology and Oral Diseases, Faculty of Dental
medicine, Medical university – Plovdiv**

Abstract. Periodontal diseases are one of the biggest reasons for tooth loss and reduced life quality after it. The methods and the materials, used for guided tissue and bone regeneration today lead to successful and predicted treatment outcomes in most of the periodontitis cases. Various authors have demonstrated that in periodontal surgery, regeneration of tissues is obtained using biomaterials and does not require use of a membranes.

The goal of the present study is to assess the efficacy and degree of bone fill after application of a mixture of xenograft and a novel biomaterial – hyaluronic acid barrier gel. A controlled clinical experiment was conducted on 8 patients with periodontal defects (5 males and 3 females, all non-smokers and in good health), with a mean age of 45 years, diagnosed as periodontitis cases stage 2 and/or 3, grade B (or C) and a mean infra-bone defect depth of 7.6 mm as revealed by intra-operative probes. All patients underwent non-surgical periodontal treatment to reduce the Full Mouth Plaque Score and Full Mouth Bleeding Score – to 20% after phase I treatment. The surgical procedure allowed to access intrabony periodontal defects by raising a single full thickness flap (either buccal or lingual, depending on the defect extension) and the defect was grafted with a mixture of xenograft and hyaluronic acid. Post-treatment results showed very good and stable clinical and radiographic outcomes.

Key words: hyaluronic acid, periodontitis, intraosseous defect, regeneration

Основната цел на лечението на пародонталните заболявания е елиминирането на основните фактори, водещи да загубата на пародонтални структури, и при възможност – възстановяване навече унищожените. Костозаместването е един от методите за възстановяване на загубената алвеоларна кост и прикрепващ апарат. Според Schallhorn, 1977 (1) чрез костната присадка трябва да се постигнат 3 резултата: елиминиране/намаление на пародонталния джоб; реконструкция на алвеоларната кост; възстановяване на функционално прикрепване. От Hegedus, който през 1923 г. извършва

успешно лечение на 6 случая с „тежка пиорея“ чрез запълването на костните дефекти с автоложна кост от тибията, до днес реконструктивните техники и материали се развиват непрекъснато (Kumar, 2016). Постигането на същинска регенерация на унищожените пародонтални структури – нов периодонтален лигамент, цимент и алвеоларна кост - е напълно възможно. Методите, материалите и техниките за постигането на тази цел са многообразни. Изборът на най-подходящата хирургична техника (класически или минимално-инвазивни), както и на костозаместителен материал (авто-, ало- или ксеноприсадки) се прави при всеки индивидуален случай, като основните фактори в съображение са: стадий на пародонтита и рисков клас, загуба на клинично прикрепване, морфология на дефекта (брой костни стени и ъгъл), липса/наличие на системни заболявания, ниво на контрол на денталния биофилм от пациента, като и наличието на други рискови фактори и детерминанти, определящи прогнозата на засегнатите зъби (Shujla S, 2019; Nemcovsky 2018).

Включването на биоматериали в хирургичния протокол значително увеличава мекотъканната и костна регенерация (Ausenda, 2019). И докато мембраните и костозаместителите се използват основно заради остеокондуктивните им качества, някои биологични агенти се използват заради остеоиндуктивните и остеопромоторни качества. Най-голям брой клинични и хистологични проучвания доказват вътрекостна регенерация след употребата на амелогенини (Donos 2019). Тромбоцитните концентрати също се използват успешно като допълнение или като заместител на конвенционалните присадки и мембрани. В близко бъдеще вероятно и в България ще се използват рекомбинантни растежни фактори, костни морфогенетични протеини и терипаратиден хормон за осъществяване на същинска регенерация на загубените тъкани (Miron, 2017; Mortellaro, 2018).

В последните години хиалуроновата киселина (ХК) се проучва интензивно в тъканното инженерство като биоматериал с огромен потенциал, поради плейотропните си физико-химични и биологични характеристики. ХК, която е един от основните компоненти на екстрацелуларния матрикс има основна роля в тъканната хидратация, клетъчна организация и диференциация. Нейните хигроскопични и вискоеластични качества обуславят ролята ѝ и в поддържането на тъканната хомеостаза. Екзогенната ХК може да неутрализира и елиминира простагландините, матриксните металлопротеинази и други биологично-активни молекули. Тя стимулира кретъчната миграция, пролиферация и диференциация на мезенхимни клетки и др. Така тя модулира възпалителния процес; участва в ангиогенезата и изобщо в биологичните механизми на оздравителния процес и регенерация на тъканите (Sukumar 2007). ХК обаче не притежава механични качества за самостоятелното ѝ използване като костозаместващ агент в инфраосални дефекти (Peisong 2020).

Целта на това проучване е да оцени оздравителния процес и степента на костна регенерация на инфраосални дефекти при комбинираното приложение на ксенографт и ХК.

Материал и методи

Контролираното клинично проучване бе извършено при 8 пациента (5 мъже, 3 жени) със средна възраст 45 години, всичките без системни заболявания и непушачи. Пациентите са с пародонтит 2 и 3 степен, рисков клас Б според критериите на класификацията на пародонталните заболявания и състояния от 2018 г (Caton, 2018). При подбора на пациентите за това проучване бяха определени следните изключващи критерии: наличие на системни заболявания и/или прием на медикаменти, които биха оказали влияние върху оздравителния процес; тютюнопушене; инфраосални дефекти ≤ 3 mm; пациенти с плака и кървене при сондиране повече от 20% след нехирургичната фаза; пациенти, които не спазват предписаните (индивидуални) орално-хигиенни режими, методи и средства.

Средната дълбочина на костните дефекти, измерена по време на операциите, бе 7,6 mm.

При всички пациенти се извърши нехирургично лечение (инициална, каузална терапия) с основна цел намаляване на стойностите на плаката и кървенето, обективизирани чрез индексите Full Mouth Plaque Score (FMPS) и Full Mouth Bleeding Score (FMBS). След приключване на инициалната терапия, тези индекси бяха сведени до 20%. Преди планирането на регенеративната хирургична процедура, отново бяха измерени и стойностите на основните пародонтални параметри – дълбочина на джоба при сондиране, гингивална рецесия, ниво на клинично прикрепване, степен на засягане на фуркациите. По време на операцията беше измервана дълбочината на вътрекостния дефект – разстоянието между емайло-циментовата граница и дъното на дефекта.

Хирургична техника

Достъпът до вътрекостните дефекти се планираше индивидуално, според дълбочината и локализацията на дефекта, отчетени на сегментни рентгенографии и при костното сондиране. При 6 от пациентите се използва мининвазивната техника на Тромбели (single flap approach) – оформяна на букално ламбо в пълна дебелина и запазване на супракресталната гингивална тъкан интактна, с което се осигурява добра стабилност на кръвния съсирек и възможност за първично зарастване на раната, с минимално пост-оперативно свиване на тъканите (Trombelli, 2012). В 2 от случаите се използва конвенционално плик-ламбо, оформено чрез букални/лингвални интрасаскуларни инцизии. След адекватен достъп до дефекта се извършва отстраняване на грануляционната тъкан, и пълно почистване и заглаждане на кореновите повърхности с ултразвукови типове и специфични ръчни кюрети. За запълване на костния дефект се използва ксенографт от депротенизирана говежда кост (Bio-Oss, Geistlich Pharma AG, Швейцария), с големина на гранулите 0.25 – 1 мм. Костозаместителят се размесва с няколко капки хиалуронова киселина, до постигането на консистенция като „леплива кост“ (sticky bone). Използваната ХК е под формата на гел със състав 1.6% кръстосано-свързана ХК и 0.2% несвързана ХК (HyaDent BG, BioScience, Германия). Кръстосано-свързаната ХК е с молекулно тегло 1000 kDa, а несвързаната – с молекулно тегло 2500 kDa, като съотношението им е 8:1. Концентрациите са съответно 16 mg/ml и 2 mg/ml. Размерът на двата вида ХК и съотношението им в готовата формула според производителя забавя времето и скоростта на резорбция, като в същото време осигурява оптимални качества на гела за апликация по време на клиничните процедури. След поставянето на костозаместителя в дефекта, ламбото беше репозиционирано и зашито с 6/0 нерезорбируеми конци с хоризонтални и вертикални дюшекчийски шевове, както и с единични такива. Раневата повърхност се обля с ХК. Конците се сваляха десетият ден. Контролни клинични прегледи се извършваха на 3я и 6я месец след операцията, а контролна рентгенография за оценка на костното ремоделиране се извърши на 6я месец.

Резултати и обсъждане

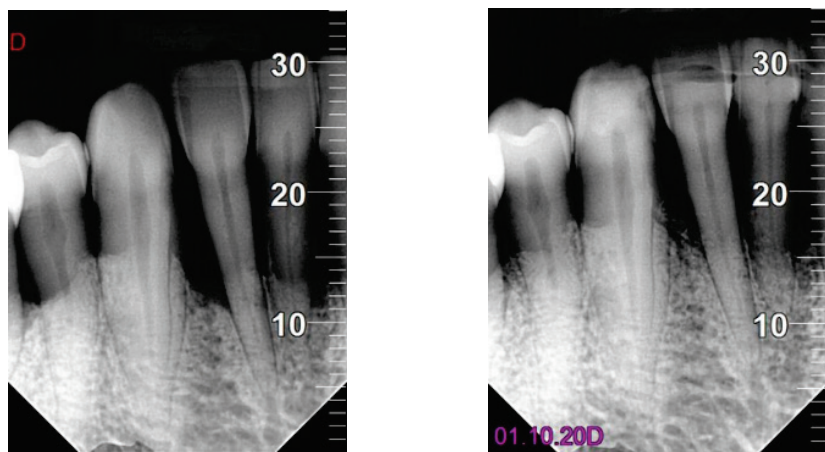
Пост-оперативният период при всички пациенти протече без никакви усложнения. При свалянето на конците се установи липса на гингивално възпаление или степен I. Вероятно това се дължи и на хиалуроновата киселина, използвана след края на хирургичната интервенция. При контролните посещения на пациентите се извършваше ремотивация за оптимален плаков контрол, отчитане на всички основни клинични параметри на 6я месец след операцията и супрагингивално почистване на плаката. Промените в дълбочината на сондиране на пародонталните джобове, нивото на клинично прикрепване и увеличаването му са представени в табл. 1. Установи се стабилно ниво на пародонталните параметри, както и средно увеличаване в клиничното прикрепване от 2.8 мм (табл. 1).

Пациент	Възраст	Костен дефект	Област на хирургична процедура	ДДС * (преди)	ДДС (6 месец)	НКП**	Увеличаване на НКП
1	51	Комбиниран – 2 и 3-стенен	43 - 42	7.5 – 5.0	4.3 – 4.1	4- 4.3	3.3 – 1.9
2	46	Двустенни	47- 45	7.8 – 5.5	3.5 – 2.9	6.4 – 6.8	4.3 – 2.6
3	58	Комбиниран 1-и 2-стенен	35 – 36	3.8 – 5.9	2.5 – 2.8	2.3 – 4.4	1 – 3
4	32	3-стенен	44-45	7.5 - 5	4.1 – 3.1	4-4.3	3.4 – 1.9
5	42	Комбиниран 1 и 2-стенен	41 - 42	5.8 – 3.5	2.8 -2	5.8 - 6	3 – 1.5
6	35	2-стенен	15 – 16	5 – 4.5	2.8 – 2.2	5-7	2.3 – 1.4
7	41	3-стенен	45 – 46	5 – 7.8	3 – 3.7	3.8 – 5.1	1.9 – 3.8
8	55	Комбиниран 1 и 2-стенен	22 - 21	7.8 – 7.4	3.3 – 3.0	4.3 - 4	4.5 – 4.4

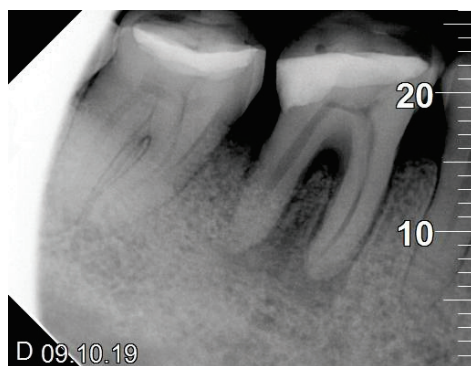
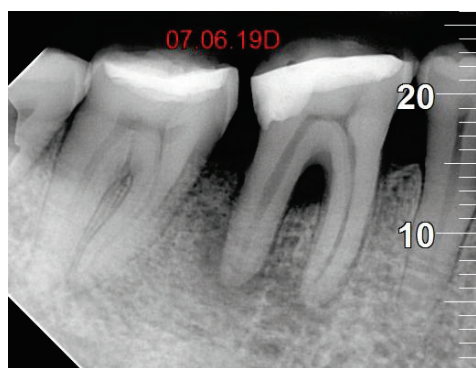
*ДДС – Дълбочинана джоба при сондиране

**НКП – Ниво на клинично прикрепване

Рентгенографското изследване показва добро ниво на запълване на костните дефекти, дори в случаите на много напреднала костна деструкция - при комбинираните 1.и 2-стенни дефекти и при наличие на фуракационно въвлечение (фиг. 1,2,3,4).



Фиг. 1, 2 – рентгенография на 41, 42, 43 44 преоперативно и 6 месеца след направлявана костна регенерация



Фиг. 3, 4 – рентгенография на 45, 46, 47 - преоперативно и 6 месеца след направлявана костна регенерация

Хирургичното лечение на инфраосалните джобове и постигането на дългосрочни стабилни клинични резултати винаги крие предизвикателства. Ето защо включването на биологични агенти като хиалуоновата киселина би подпомогнала предвидимо оздравителния процес не само в костта, но и в меките гингивални тъкани. Нейните физико-химични характеристики (хигроскопични и виско-еластични) подпомагат смесването и аплицирането на костозаместителното средство в костния дефект, което улеснява хирургичната процедура. А многобройните ѝ биологични качества, които стимулират ранните фази на зарастването на раната, ускоряват ангиогенезата, клетъчната диференциация и модулират остеогенезата, наред с редица други, все още неизяснени механизми, правят хиалуоновата киселина надеждно и достъпно биоактивно средство, съвместимо със съвременните биомиметични подходи в реконструктивната пародонтална хирургия (Trombelli, 2010; Alcantara 2018). При спазване на оптималния орално-хигиенен режим от пациентите и извършването на поддържаща терапия в интервал от 3-4 месеца, прогнозата на засегнатите зъби (и съзъбие), дори при напреднала степен на пародонтит е много добра. Включването на хиалуонова киселина в допълнение към стандартните хирургични процедури може само да подпомогне възстановяването на засегнатите тъкани. Предстои да се стандартизират протоколите и препоръките за употребата ѝ – като нейния вид (естествена, кръстосана, естерифицирана); концентрация при различните индикации (регенеративна или пластична пародонтална хирургия), като и методите и честотата на приложение. И докато хиалуоновата киселина е широко използвано биологично средство в различни области на медицината като дерматология, ревматология и др., то нейното повсеместно навлизане в пародонтологията и оралната хирургия тепърва предстои.

Библиография

1. Schallhorn RG. Present status of osseous grafting procedures. J Periodontol 1977;48 (9): 570- 576.
2. Kumar J, Vaibhav J, Somesh K, Harish Pal. Journey of bone graft materials in periodontal therapy: a chronological review. J Dent Allied Sci 2016; 5: 30 – 34.
3. Shujla S, Chug A, Mhesh L, Singh S, Sing K. Optimal management of intrabony defects: current insights. Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry 2019;11: 19–25.

4. Nemcovsky CE, Beitlitum I. Combination Therapy for Reconstructive Periodontal Treatment in the Lower Anterior Area: Clinical Evaluation of a Case Series. *Dent J (Basel)*. 2018 Oct 1;6(4):50.
5. Ausenda F, Rasperini, Acunzo R et al. New perspectives in the use of biomaterials for periodontal regeneration. *Materials* **2019**, 12(13), 2197; <https://doi.org/10.3390/ma12132197>.
6. Donos N, Dereka X, Calciolari E. the use of bioactive factors to enhance bone regeneration: a narrative review. *J Clin Periodontol* 2019; 46 Suppl 21:124-161. doi: 10.1111/jcpe.13048.
7. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *J.Clin Oral Investig*. 2017 Jul;21(6):1913-1927. doi: 10.1007/s00784-017-2133-z. Epub 2017 May 27.
8. Mortellaro C, Fabbro M. Tissue engineering: use of growth factors in bone regeneration. 2018 <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.69875>.
9. Sukumar S, Dřizhal I. Hyaluronic acid and periodontitis. *Acta medica* 2007;50(4):225–228.
10. Peisong Zhai, Xiaoxing Peng, Baoquan Li, Yiping Liu, Hongchen Sun, Xiangwei Li. The application of hyaluronic acid in bone regeneration. *Int J Biol Macromolecules* 2020; 151:1224 – 1239.
11. Caton JG, Armitage G, Berglundh T et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol* 2018; 45:45 (Suppl 20); S1 -S8.
12. Trombelli L, Simonelli A, Schincaglia GP, Cucchi A, Farina R. Single-flap approach for surgical debridement of deep intraosseous defects: a randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2012 Jan;83(1):27-35.
13. Trombelli L, Simonelli A, Pramstraller M, Wikesjö UM, Farina R. Single flap approach with and without guided tissue regeneration and a hydroxyapatite biomaterial in the management of intraosseous periodontal defects. *J Periodontol*. 2010 Sep;81(9):1256-63.
14. Alcantara Ca, Castro MA, Noronha et al. Hyaluronic acid accelerates bone repair in human dental sockets: a randomized triple – blind clinical trial. *Braz Oral Res* 2018;32:e84.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. КТ колоноскопия като допълнителен метод за диагностика на колоректален карцином след непълна видеоколоноскопия - К.Дойкова, Д.Дойков	4
2. Нови диагностични възможности при диагностиката на лезии на млечната жлеза след аугментационна мамопластика - Доц.С. Цветкова, К. Дойкова	8
3. Голяма хиатална херния - великата имитаторка - Александър Георгиев, Силвия Цветкова, Катя Дойкова	12
4. Остра генерализирана екзантематозна пустулоза след прием на Хидроксихлорохин –клиничен случай - Татяна Григорова, Румяна Григорова	16
5. COVID-19 и извънбелодробни прояви: някои проблеми и случаи от практиката - Фредерик Григоров, Татяна Григорова	20
6. Остра артериална периферна тромбоза при пациент с COVID-19-клиничен случай - Невена Иванова	27
7. Химиотерапия и остър коронарен синдром- клиничен случай - Невена Иванова	31
8. Ролята на медицинската сестра по време на пандемията от COVID-19 - Кристина Килова, Дияна Янкова	34
9. Участието на медицинската сестра при обгрижване на възрастни, заболели от COVID-19 - Кристина Килова, Елена Атанасова	39
10. Рядък случай на офталмоплегия окуломотория интерна асоциирана с остеома на етмоидалния синус - В. Найденов, В. Каралийски, И. Гроздев, А. Тренова	43
11. Безопасност и приложимост на трансаналната хирургия при ректални тумори - Бойко Атанасов, Николай Белев, Никола Ковачев, Георгиос Хаджидимитриадис, Ралица Атанасова, Кристиан Зидаров, Михаела Металова, Анджела Дойчинова	47
12. Място на лапароскопската хирургия в цялостното лечение на усложнената дивертикулоза - Бойко Атанасов, Николай Белев, Никола Ковачев, Кристиана Сивова, Ванеса Димитрова, Калина Белчева, Димитър Ганчев, Анжела Неделчева	52
13. Безопасност и приложимост на миниинвазивните техники при лечението на колоноскопските ятрогенни перфорации - Бойко Атанасов	58
14. Лапароскопско лечение на усложнените форми на карцином на левия колон и ректум - Бойко Атанасов, Николай Белев, Борис Сакакушев, Никола Ковачев	62
15. Мелатонин и фармакорезистентна епилепсия - Здравка Василева, Екатерина Витева	67
16. Торзио на тестиса- диагностика и принципи на лечение - А. Иванов, П. Антонов	72
17. Торзио на крипторхидичен тестис в ингвиналния канал- клиничен случай и преглед на литературата - А. Иванов, П. Антонов	75
18. Серумни нива на 25(ОН)D и цитокини при жени и мъже с пристъпно-ремитентна множествена склероза - Георги Славов, Анастасия Тренова	78
19. Оценка на болковия синдром в ранния следоперативен период при ингвинални херниопластики с и без натежение - Димитър Хаджиев, Джевдет Чакъров, Евгений Мошеков, Елена Хаджиева, Бойко Атанасов, Кирил Атлиев	87
20. Междупредсърден дефект-описание на два клинични случая от едно семейство - Иван Катерински, Георги Георгиев	94
21. Катетър-асоциирани инфекции на пикочо-отделителната система - Младен Дойков	98
22. Проследяване на d-dimer при пациенти с COVID-19 - Любима Деспотова-Толева, Богомила Чешмеджиева	103

23. Анализ и оценка на качеството на живот (QOL) на пациенти с ДПХ - Димитър Калинов, Тодор Горанов, Любима Деспотова- Толева	108
24. Управление на мъжкия инфертилитет в общата медицинска практика - Тодор Горанов, Димитър Калинов, Любима Деспотова-Толева	116
25. Улцеро-некротична ангина на PLAUT – VINCENT, клиничен случай - Милена Гулинац, Александър Иванов, Георги Иванов, Стефан С. Консулов, Цветелина Великова, Иван Црънчев, Симеон Личев	120
26. Оценка на дихателните симптоми и тютюнопушенето при скрининг за Хобб - Филип Щерев, Боян Нончев, Станислав Къртев	126
27. Окултен диференциран тиреоиден карцином – клиничен случай - Боян Нончев, Росен Димов, Емилия Чонова, Антоанета Аргатска, Мария Митева, Владимир Данев, Филип Щерев, Елена Чобанкова	132
28. Метаболитни характеристики и качество на живот на пациенти след тиреоидектомия - Любослав Димов, Боян Нончев, Росен Димов, Росица Димова, Антоанета Аргатска	136
29. Характеристика и динамика на клиничните форми на постпартален тиреоидит - Антоанета Аргатска, Боян Нончев	141
30. Неходжкинови лимфоми на главата – клинична и прогностична характеристика - Ненова И, Е. Белева, А. Георгиева, М. Влайкова, Д. Тумбева, С.Чилова, К. Енчев	145
31. Вредни ли са вредните навици за ревматично болните пациенти на лечение с ТНФ-алфа блокери - Красимир Краев, Кирил Атлиев, Мариела Генева-Попова	149
32. Ревматологията, ревматологът и ревматологично болните в условията на пандемия от COVID-19 - Красимир Краев, Кирил Атлиев, Мариела Генева-Попова	155
33. Ролята на фармацевтите по време на пандемия COVID-19 - Евелина Гавазова, Даниела Грекова, Калина Андреевска	160
34. Значение на електронното здравеопазване за оптимизиране на фармацевтичната грижа - Анна Михайлова, Кристина Килова, Десислава Бакова	164
35. Дистанционно обучение на студентите от специалност „управление на здравните грижи“ в условията на пандемията COVID-19 – анкетно проучване - Десислава Бакова, Мария Семерджиева, Боряна Левтерова	168
36. Трудово-правни взаимоотношения между фармацевт и работодател в аптека - Христо Бургазчиев, Калина Андреевска	172
37. Изследване на химичен състав и остра токсичност на екстракт от SIDERITS SCARDICA - Николай Янчев, Надежда Петкова, Делян Делев	177
38. Аспекти на медицинския триаж в спешно отделение в условията на извънредна епидемиологична обстановка - Кирил Атлиев, Ростислав Костадинов	182
39. Националната здравна информационна система: необходимият инструмент за ефективно овладяване на пандемията от COVID-19 и по-добрата организация на здравните дейности - Момчил Мавров, Мария Христозова	186
40. Бедствия и стрес - Румяна Етова	190
41. Витамин Д статус при жени с новодиагностициран автоимунен тиреоидит - Мария Митева, Мария Орбецова, Боян Нончев, Диляна Давчева	194
42. Възрастови изменения в съединителната тъкан на сърцето при плъхове се повлияват чрез суплементация със сок от Aronia Melanocarpa - Слави Делчев, Елена Даскалова, Петко Денев, Людмила Владимирова-Китова	200
43. FLUTAMIDE потиска активността на ензими, участващи в енергийното осигуряване на кардиомиоцити на тренирани за издръжливост плъхове - Слави Делчев, Фанка Гергинска, Катерина Георгиева	206
44. Приложенията за смартфони в помощ в борбата с COVID-19 - Кристина Килова	212

- 45. Мексилетин – нови килинични индикации** - Даринка Славчева Димитрова **219**
- 46. Витамин Д₃ подобрява паметовите функции при плъхове с липополизахарид-индуцирана мозъчна увреда** - Нина Дончева, Анита Михайлова, Христина Златанова, Делян Делев, Илия Костадинов **224**
- 47. Проучване особеностите на прилагане на фармацевтични грижи при пациенти с онкологични заболявания** - Радиана Стайнова, Калина Андреевска, Даниела Грекова-Кафалова **228**
- 48. Ангажиране на фармацевтите в сатч за подобряване на грижите за лица с психични нужди и заболявания по време на пандемията от КОВИД-19** - Хр. Бургазчиев, Д. Грекова **233**
- 49. Структурни промени за осигуряване дейността на МБАЛ „Уни хоспитал“ ООД по време на пандемията COVID-19** - Красимира Чачова-Ранчева, Десислава Бакова **237**
- 50. Надеждност и практически ефект при многократно администриране на невропсихологични тестове** - Антония Янева **241**
- 51. Опитна постановка за изследване силата на връзката между ВІОНРР и силиконите за лицево-челюстно протезиране** - Рима Атаир, Илиан Христов, Стоян Янков, Елена Василева, Живко Георгиев **245**
- 52. Уранопластика - анализ на две оперативни техники за корекция на небцето при пациенти с вродени цепнатини на устната и небцето едностранно** - Костадин Гигов, Симеон Личев, Петра Кавраджиева, Юрий Анастасов **249**
- 53. Интравеларна уранопластика - модификация: нашия опит и резултати** - Костадин Гигов, Симеон Личев, Петра Кавраджиева, Юрий Анастасов **253**
- 54. Използване на темпорално мускулно ламбо след орбитална екзентерация, клинични случаи** - Симеон Личев, Костадин Гигов, Петра Кавраджиева, Юрий Анастасов **258**
- 55. Проучване мнението на денталните лекари за влиянието на COVID-19 епидемията върху практиката им** - Таня Божкова, Нина Мусурлиева, Светлана Бочева **265**
- 56. Мнението на зъботехниците относно влиянието на COVID-19 епидемията върху практиката** - Таня Божкова, Нина Мусурлиева, Мадлен Пейковска **269**
- 57. Оценка на състоянието на зъбната пулпа на силно разрушени витални молари след индиректно циркониево възстановяване** - Мариела Цанова-Стаматова, Нешка Манчорова **273**
- 58. Приложение на хиалуриноа киселина при направлявана костна регенерация на пародонтални дефекти** - Елена Фиркова **277**

**НАУЧНИ ТРУДОВЕ НА СЪЮЗА НА УЧЕНИТЕ В
БЪЛГАРИЯ-ПЛОВДИВ**

**СЕРИЯ Г. МЕДИЦИНА, ФАРМАЦИЯ И ДЕНТАЛНА
МЕДИЦИНА, ТОМ XXVI**

**ISSN 1311-9427 (PRINT)
ISSN 2534-9392 (ON-LINE)**

2021

ДОМ НА УЧЕНИТЕ, ПЛОВДИВ

**ОТГОВОРЕН РЕДАКТОР:
ДОЦ. Д-Р ВЛАДИМИР АНДОНОВ, ДМ**

**ТЕХНИЧЕСКИ РЕДАКТОР:
МАЛИНА ЕЛШИШКА**

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



СЪЮЗ НА УЧЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ - ПЛОВДИВ

ЕВРОПА, БЪЛГАРИЯ, 4000 ПЛОВДИВ
ул. Митрополит Паисий 6
тел.: 032/ 62 86 54

UNION OF SCIENTISTS IN BULGARIA
CITY OF PLOVDIV

EUROPE, BULGARIA, 4000 PLOVDIV
6 Mitropolit Paisii Str.,
Tel. +359/ 32/62 86 54
usb-plovdiv.org